

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Коротина Мария Антоновна

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

Специальность 3.1.19 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Починка И.Г.

Нижний Новгород – 2023

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Современное представление о ведении больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда	13
1.1 Эпидемиологические данные	14
1.2 Патогенетические основы влияния компонентов дисгликемии на течение ОИМ.....	16
1.3 Влияние компонентов дисгликемии на исходы.....	20
1.4 Целевой диапазон гликемии во время стационарного лечения при ОИМ	25
1.5 Принципы поддержания гликемии в целевом диапазоне во время стационарного лечения ОИМ	27
1.6 Вопрос безопасности применения метформина у пациентов с ОИМ во время стационарного лечения.....	32
1.7 Резюме	34
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	36
2.1 Дизайн исследования и объем клинического материала	36
2.2 Диагностические методы и используемое оборудование.....	44
2.3 Статистическая обработка данных.....	45
Глава 3. Прогностическое значение гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда	47
3.1 Клиническая характеристика исследуемой когорты	47
3.2 Состояние гликемического контроля и сахароснижающая терапия.....	48
3.3 Влияние гликемии на краткосрочные и отдаленные исходы	52
3.4 Резюме	61

Глава 4. Дифференцированный подход к управлению гликемией во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.....	63
4.1 Влияние дифференцированного подхода на гликемический контроль во время стационарного лечения ОИМ	65
4.2 Влияние дифференцированного подхода к управлению гликемией на прогноз пациентов с ОИМ	66
4.3 Качество гликемического контроля и исходы у пациентов различных фенотипов в основной группе.....	68
4.4 Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда.....	72
4.4.1 Прогностическое влияние ВГ на исходы при ОИМ.....	72
4.4.2 Влияние гипогликемии на течение и прогноз ОИМ	74
4.4.3 Применение систем НМГ у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ.....	75
4.4.4 Факторы, оказывающие влияние на ВГ во время стационарного лечения ОИМ	79
4.5 Применение метформина у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда	82
4.5.1 Оценка безопасности назначения метформина во время стационарного лечения	85
4.5.2 Влияние метформина на гликемический контроль в течение госпитализации.....	88
4.5.3 Оценка влияния применения метформина в стационаре на отдаленный прогноз	90
4.6 Резюме	91
Глава 5. Обсуждение и обобщение	93

Выводы	100
Практические рекомендации	101
Перспективы дальнейшей разработки темы	103
Список сокращений	103
Список литературы.....	106
Приложение 1. Тактика ведения пациента с ОИМ и СД2 с применением дифференцированного подхода с определением фенотипа	124
Приложение 2. Протокол базис-болюсной инсулинотерапии во время стационарного лечения, применяемый для 2 фенотипа пациентов основной группы	125

Введение

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 острых сердечно-сосудистых заболеваний [3], в частности риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) в 2,0-2,5 раза выше, чем в общей популяции [27, 127]. По данным различных регистров не менее 25-30% всех больных ОИМ, страдают СД2 [60]. 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 [22].

Имеются многочисленные наблюдения, демонстрирующие ассоциацию между повышенным уровнем гликемии и неблагоприятным прогнозом при инфаркте миокарда [129]. В экспериментальных работах [55] выявляется прямое негативное влияние острой гипергликемии на различные процессы, которые потенциально могут обуславливать ухудшение прогноза при ОИМ, однако истинное клиническое значение гипергликемии остается неясным. Одна из контрарсий заключается в том, что гипергликемия при ОИМ может оказаться не столько повреждающим фактором, сколько маркером тяжести ОИМ и его осложнений [105]. Имеются противоречивые данные о возможности улучшить прогноз при ОИМ путем активной коррекции гипергликемии [90]. К тому же в работах, посвященных этому вопросу, чаще всего исследуется контроль гликемии в течение первых суток, связь между уровнем гликемии 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 [1], 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

Изучено негативное влияние различных параметров дисгликемии на сосудистую стенку при ОИМ, что находит свое подтверждение в различных исследованиях и широко освещается в литературе [2, 139]. Значение гипергликемии при поступлении как предиктора неблагоприятного исхода при ОИМ является общепризнанным [35, 122]. Исследование DIGAMI [124] продемонстрировало улучшение прогноза больных при назначении инсулинотерапии для управления гликемией при ОИМ, но более поздние работы DIGAMI 2 [89] и HI-5 study [49] преимущества инсулинотерапии не выявили. В исследовании NICE-SUGAR [107] 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) [1], 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость:

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:

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. Продemonстрировано, 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. Продemonстрированы возможности и выявлены ограничения использования непрерывного мониторингирования уровня глюкозы у больных СД2 во время госпитализации по поводу ОИМ.

Методология и методы исследования

Изучение и обобщение данных литературы, оценка актуальности темы позволили сформулировать направление исследования, в соответствии с которыми был разработан план выполнения диссертационной работы. В ходе выполнения диссертации применялись общенаучные методы (наблюдения, метод анализа и синтеза, сравнения, формализации) и специальные методы (клинические, лабораторные, инструментальные, статистические) с использованием принципов

доказательной медицины. Обработка результатов проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

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-й 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 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города 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.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа соответствует плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

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 материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций научной специальности 3.1.19. Эндокринология, из них 1 статья в журналах библиографической базы 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.

Глава 1. Современное представление о ведении больных сахарным диабетом 2 типа и острым инфарктом миокарда

Терминология

Сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Острый коронарный синдром (ОКС) – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию. На основании изменений на ЭКГ, выявляемых при обращении пациента за медицинской помощью, ОКС подразделяется на ОКС со стойкими (более 20 минут) подъемами сегмента ST и ОКС без стойкого подъема ST.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии. Для диагностики ОИМ, не связанного с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ), следует документировать повышение и/или снижение содержания в крови биомаркеров некроза миокарда (обязательно – сердечного тропонина), которое как минимум однократно должно превышать 99-й перцентиль значений у здоровых лиц. В зависимости от положения сегмента ST на ЭКГ инфаркт подразделяется на «ОИМ с подъемом сегмента ST» (ОИМпST) и «ОИМ без подъема сегмента ST» (ОИМбпST).

Течение ИМ можно разделить на несколько периодов:

- развивающийся инфаркт миокарда – от 0 до 6 часов;
- **острый инфаркт миокарда – от 6 часов до 7 суток;**
- заживающий (рубцующийся) инфаркт миокарда – от 7 до 28 суток;

Через 28 и более суток после начала симптомов ИМпСТ диагноз «инфаркт миокарда» не применяется. В таком случае принято указывать на перенесенный ранее инфаркт миокарда, обозначая его как постинфарктный кардиосклероз.

Ниже в таблице представлена классификация по типам ОИМ [16]:

Тип	Определение
1	ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки (АБ) в коронарных артериях с последующим формированием внутрикоронарного тромба с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АБ с последующим развитием некроза миокарда.
2	ИМ, развившийся в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза.
3	Соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков, когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови.
4	4А - ИМ, связанный с осложнениями, возникшими по время процедуры ЧКВ и в ближайшие 48 часов после нее.
	4В - ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированный при коронарографии или аутопсии.
	4С - ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ.
5	ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования.

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, АБ – атеросклеротическая бляшка, ЭКГ – электрокардиограмма, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

1.1 Эпидемиологические данные

По данным международной федерации диабета число больных СД в мире на сегодняшний день достигает 537 миллионов человек, к 2045 году прогностически эта цифра увеличится до 784 миллионов [83]. В Российской Федерации на 2021 год по данным федерального регистра количество пациентов с СД составляет 4,8 миллиона человек, из них 93% приходится на долю сахарного диабета 2 типа (СД2) [26].

Заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать лидирующие позиции в структуре причин смерти больных СД2 [4]. По данным регистра 4% от всех причин смерти составляет острый инфаркт миокарда [26]. Наличие у пациента СД2 связано с 1,5-3-х кратным повышением риска развития ОИМ, причем наблюдается линейная зависимость увеличения риска в зависимости от возраста [140]. С другой стороны, по данным различных регистров около 20% [8] - 25% больным ОИМ имеют сопутствующий сахарный диабет 2 типа [9, 18, 22].

В РФ наблюдается тенденция к снижению распространенности ОИМ у больных СД2: от 7,6% до 3,5% на 10000 населения [27]. Однако, риски летального исхода остаются сравнительно выше, чем у пациентов без СД. По различным данным, наличие СД в анамнезе является независимым предиктором смерти как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде после выписки из стационара (таблица 1.1):

Таблица 1.1 – Риски наступления смертельного исхода при ОИМ у больных СД2

Исследование	Популяция больных	Риск наступления смертельного исхода при ОИМ с учетом наличия СД2
VALIANT [106]	14703	СД2 ранее диагностированный: ОР 1,43; 95% ДИ 1,29 - 1,59 СД2 впервые выявленный: ОР 1,50; 95% ДИ 1,21 - 1,85 (в течение года)
REGICOR [130]	662	ОР 1,93; 95% ДИ 1,04 – 3,58, p = 0,04 (в течение 28 дней)
Регистр «Рекорд» [28]	796	ОШ 2,3; 95% ДИ 1,1 – 4,8; p = 0,034 (в течение госпитализации)
Savonitto, et al. [111]	645	ОР 1,484; 95% ДИ 1,035 – 2,126, p = 0,03 (в течение года)
HORIZONS-AMI Study [53]	3602	СД2: ОР 1,85; 95% ДИ 1,28 – 2,69, p < 0,001 СД2 впервые выявленный: ОР 3,42; 95% ДИ 1,77 - 6.61, p < 0,0003 (в течение 3 лет)
Толмачева [25]	231	ОШ 7,929; 95% ДИ 1,758 - 35,758, p = 0,002 (в течение года после выписки)

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

Отмечается тенденция к увеличению среднего возраста развития ОИМ у больных СД2: с 63,5 до 65 лет [27]. По данным регистра [21] у пожилых пациентов наличие СД2 значительно усугубляет отдаленный прогноз заболевания (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,47 – 3,4; $p = 0,002$). Также выявляется линейная зависимость возникновения ОИМ от стажа СД2; в РФ средняя длительность СД2 на момент ОИМ возрастает и на 2016 год составляет около 6 лет [27]. Также отмечается, что ОИМ на фоне СД2 чаще развивается у лиц женского пола. И чаще регистрируется фоновая артериальная гипертензия [6].

1.2 Патогенетические основы влияния компонентов дисгликемии на течение ОИМ

Негативное влияние различных параметров дисгликемии на сосудистую стенку детально изучено и находит свое подтверждение в различных экспериментальных и клинических исследованиях, что широко освещается в литературе [2, 139].

Патогенетическое влияние параметров дисгликемии можно представить следующим образом:

Влияние на сосудистую стенку

1. Окислительный стресс и увеличение свободных радикалов

В различных работах показано, что и гипергликемия, и вариабельность гликемии являются важными факторами повреждения сердечно-сосудистой системы, действуя через различные механизмы, такие как активация протеинкиназы C [115], полиолового и гексозаминового путей, повышенное образование конечных продуктов гликирования [43, 78]. В исследованиях также отмечается ассоциация гипогликемии и окислительного стресса и увеличением маркеров воспаления [81]. При влиянии гипергликемии происходит активация нейтрофилов, реагирующих повышенной выработкой активных форм кислорода (АФК) и связанными с повреждением молекулярными структурами, такими как кальцийсвязывающие белки S100; а также индукция нейтрофилов к нетозу (вид

программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбрасыванием нейтрофильных внеклеточных ловушек) [113]. Высокая вариабельность гликемии (ВГ) может увеличить адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и усилить апоптоз эндотелиальных клеток [31], влиять на гиперплазию интимы и нестабильность атеросклеротической бляшки [136]. В частности, ВГ положительно коррелирует с маркером оксидативного стресса 8-изо-PGF2 α , является независимым фактором риска нестабильности атеросклеротической бляшки в виде увеличения объема некроза и фиброзных изменений [40].

Подверженность окислительному стрессу выше у пациентов с ОИМ и СД, чем у пациентов без СД. Результаты исследований показывают, что именно постоянная гипергликемия увеличивает окислительный стресс, вызывая эндотелиальную дисфункцию и ускоряя развитие атеросклероза [30].

2. Эндотелиальная дисфункция

При гипергликемии ухудшается функция эндотелия [55], нарушаются процессы пролиферации клеток и ангиогенеза [63], что ведет к микроциркуляторной дисфункции. Это происходит за счет роста уровня провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-6 [80], интерлейкина-10, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α [128]. В ряде исследований отмечается, что колебания уровня глюкозы в диапазоне от 5 до 15 ммоль/л приводят к увеличению эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [112], а также более стойкому феномену «метаболической памяти» [65] по сравнению с постоянной высокой концентрацией глюкозы.

Важную роль играет нарушение метаболизма оксида азота (NO). Снижение активности NO-синтазы, в том числе за счет генетических дефектов [58], нарушение выработки эндогенного NO, развитие резистентности к NO в сосудистой сети, тромбоцитах и миокарде [108] ведет к нарушению механизмов вазодилатации сосудистой стенки.

3. Протромботическое действие

Активация процессов свертывания крови, нарушение процессов фибринолиза вместе с гиперреактивными тромбоцитами [92, 145] способствуют диабетическому протромботическому состоянию [72]. Гипергликемия также способствует увеличению размера тромба [44].

Влияние на кардиомиоциты/миокард:

С одной стороны, происходит срыв адаптационных механизмов в виде нарушения процессов ишемического preconditionирования [87]. С другой стороны, отмечается прямое повреждающее действие на миокард, в частности, индукция апоптоза кардиомиоцитов [102], гибель клеток в результате ишемического-реперфузионного повреждения [69], снижение коллатерального кровотока [15]. Это ведет к увеличению размера инфаркта [79] и способствует ремоделированию левого желудочка [70, 141], и, как следствие, снижению сократительной функции миокарда [86] и способствует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Также при гипергликемии увеличивается концентрация свободных жирных кислот, кетоновых тел, уровня лактата, которые также могут оказывать определенное повреждающее действие.

В ряде работ отмечается, что при снижении глюкозы крови у пациентов с ОИМ и гипергликемией происходит уменьшение активности провоспалительных цитокинов, улучшение метаболизма оксида азота и снижение гемостатического потенциала крови [12], способствует подавлению процессов перекисного окисления липидов и улучшает госпитальные исходы [20].

При этом, гипергликемия, обусловленная повышением катехоламинов и кортизола в крови, отражает уровень общего стресса организма, что ведет к увеличению тонуса сосудистой стенки. Так характеризуется синдром стресс-гипергликемии, включающий в себя три состояния: гипергликемию, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Причины стрессового повышения глюкозы крови связаны с реакцией организма на критическую ситуацию [11]. Влияние контринсулярных гормонов, в частности, кортизола является ключевым

фактором, ответственным за развитие стрессовой гипергликемии, что может быть причиной худших исходов при ОКС [105].

Медиаторы воспаления могут инициировать повышенную симпатическую активацию, воспаление и ишемию, приводящих к повышению уровня тропонина и снижению фракции выброса (ФВ) левого желудочка. Это отражается в повышенных уровнях Cys61 (богатый цистеином индуктор ангиогенеза 61), раннем биомаркере, участвующем в процессах клеточной адгезии, миграции и пролиферации, отражающем повреждение миокарда у пациентов с ОКС, до того, как тропонины станут повышенными [57]. В проспективном исследовании Special Program University Medicine-Acute Coronary Syndrome (SPUM-ACS) установлена ассоциация биомаркера Cys61, с гликемией $> 11,1$ ммоль/л и ОИМпСТ, и его влияние на исходы через 1 год (ОР 2,22; 95% ДИ 1,33 - 3,72, $p < 0,001$) [59].



Рисунок 1.1. Представление о патогенезе тканевых повреждений, обусловленных гипергликемией при ОИМ

Таким образом, различные параметры дисгликемии оказывают, с одной стороны, повреждающее действие на сосудистую стенку и структуру миокарда во время развития ОИМ, а с другой стороны, являются стрессовым маркером тяжести ОИМ (рисунок 1.1).

В совокупности можно выявить определенные особенности течения ОИМ у пациентов с учетом влияния СД2:

- более тяжелый вариант многососудистого поражения коронарного русла [6, 14]; в особенности среди пациентов с худшим гликемическим контролем ($HbA1c > 7,5\%$) отмечается более высокая частота трехсосудистого поражения ($p < 0,001$) [125];
- повышенный риск развития осложнений ОИМ, склонностью к развитию острой сердечной недостаточности (ОСН) [23], в частности кардиогенного шока [61];
- негативное влияние осложнений СД, таких как диабетическая автономная нейропатия [7] и диабетическая нефропатия [76];
- повышенный риск повторных тромбозов [114].

При выборе стратегии лечения данных пациентов важно обращать также внимание на неоднородность течения как СД2, так и ОИМ. В частности, проведено исследование, включавшее 8980 пациентов с установленным диагнозом СД2, где было выделено 5 подгрупп, имевших отличающиеся характеристики течения и прогрессирования заболевания и риски диабетических осложнений [110]. В другой работе выделены кластеры больных ОИМ и СД2 в зависимости от метаболического и иммунологического профиля. Особенности иммунного ответа у больных СД2 и ОИМ ассоциированы с возрастом и степенью выраженности метаболических нарушений, что требует персонифицированного подхода к ведению этих пациентов [13].

1.3 Влияние компонентов дисгликемии на исходы

Огромное множество работ посвящено негативному влиянию различных компонентов дисгликемии, в первую очередь, гипергликемии на краткосрочные и отдаленные исходы после ОИМ [42, 62, 98].

Значительная роль отводится такому параметру как гипергликемия при поступлении, которая является сильным независимым предиктором госпитальной

летальности [122], развития первичной конечной точки MACE (major adverse cardiovascular events), развития феномена no-reflow у пациентов с ОИМпST, подвергшихся ЧКВ как независимо от наличия предшествующего диабетического статуса [5, 38], на начальных стадиях нарушений углеводного обмена (преддиабета) [138], так и в подгруппе пациентов с сахарным диабетом (ОР: 9,6, 95% ДИ 2,18 - 42,2, $p = 0,003$) [121]. С точки зрения ОИМ гипергликемия при поступлении может увеличивать риски смерти в стационаре и ухудшать долгосрочный прогноз независимо от коронарной анатомии как у пациентов с обструкцией коронарных артерий, так и при ИМБОКА [84].

В многоцентровом проспективном исследовании CAMI registry (6892 пациента) была продемонстрирована сильная ассоциация между гликемией при поступлении и 2-летней смертностью у пациентов с ОИМ с диабетом, преддиабетом и нормальным углеводным обменом, что позволяет рассматривать как важный маркер для стратификации риска у пациентов с диабетом [35]. Так, в определенных работах, этот параметр включается в многофакторную модель прогнозирования риска наступления смерти в течение года после ОИМ [126]. С целью улучшения стратификации риска пациентов с ОИМ предлагается совершенствование оценки в зависимости от пороговых значений стрессовой гликемии при поступлении для пациентов с разным диабетическим статусом [94].

В исследовании CARDINAL [120], в котором было 1496 пациентов, была продемонстрирована важность в отношении прогноза не только первого значения гликемии, но и сохраняющейся гипергликемии через 24 после поступления в стационар. Согласно некоторым исследованиям при ОКС уровень постпрандиальной гликемии является лучшим предиктором прогноза по сравнению с гликемией натощак [34].

Гипогликемия во время стационарного лечения – явление нечастое (0,17% всех госпитализированных пациентов [82]) но также является маркером неблагоприятного прогноза в отдаленном периоде: пациенты, имевшие гипогликемические эпизоды во время стационарного лечения ОИМ с большей

вероятностью имели декомпенсированную сердечную недостаточность ($p < 0,001$) и новые острые коронарные события, такие как рецидивирующий инфаркт миокарда ($p = 0,034$) и нестабильную стенокардию ($p < 0,001$) в течение 1-летнего периода наблюдения, более высокий риск наступления смерти (ОР 2,625; 95%ДИ 2,095 - 3,289, $p < 0,001$), более высокую частоту осложнений ОИМ, таких как кардиогенный шок ($p < 0,001$), фибрилляция предсердий ($p = 0,03$), фибрилляция желудочков ($p < 0,001$) и острая почечная недостаточность ($p < 0,001$), и, в связи с этим, увеличение сроков госпитализации [82].

В ряде исследований показана «U-образная» зависимость неблагоприятного прогноза пациента от уровня гликемии при поступлении (рисунок 1.2) [133]: и гипогликемия (ОР 3,02; 95% ДИ 1,20 – 7,63, $p = 0,019$), и гипергликемия (ОР 2,97; 95% ДИ 1,87 – 4,71, $p < 0,001$) ассоциировались с повышенным риском смерти [37].

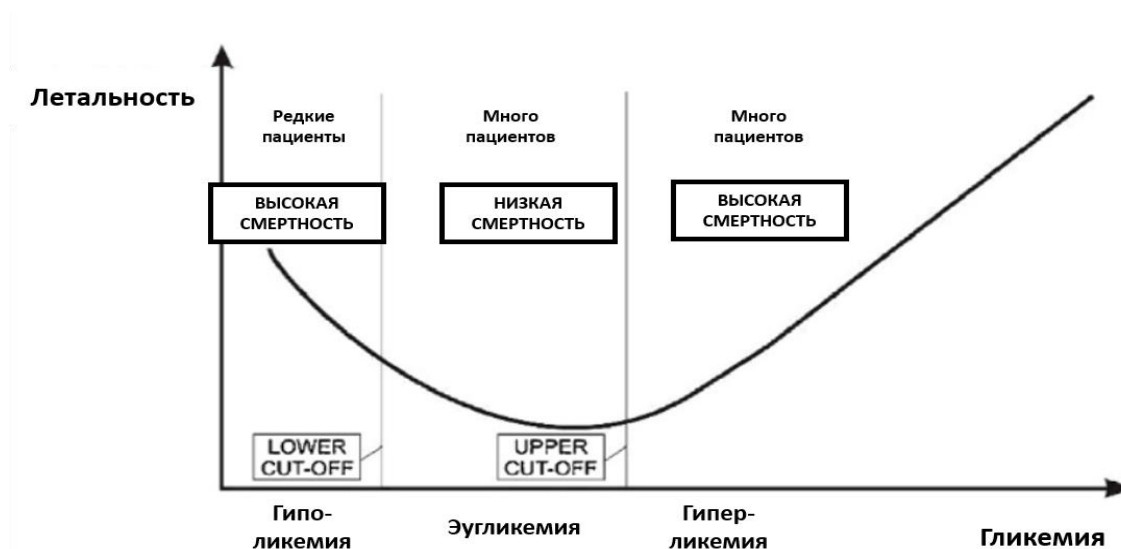


Рисунок 1.2. «U-образная» зависимость прогноза пациента с СД и ОИМ от уровня гликемии при поступлении [адаптировано из Koraćević G, 2020].

Прогностическое значение имеют не только показатели, отражающие текущие значения гликемии в стационаре (при поступлении), но и также показатели, отражающие хроническую гипергликемию [117]. В ряде исследований изучается коэффициент стрессовой гипергликемии, определяемый как отношение глюкозы натощак и расчетного среднего значения глюкозы, полученного из гликированного гемоглобина. Улучшение долгосрочного прогноза по шкале

GRACE указывает на потенциал этого параметра как биомаркера для стратификации риска после ОИМ среди пациентов с СД2 [119].

В других работах отмечается влияние непосредственно гликированного гемоглобина (HbA1c), показателя, отражающего исходную компенсацию СД2 до наступления ОИМ, на исходы. HbA1c также является независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [56].

В ряде работ отмечается линейная зависимость между увеличением HbA1c на 1% и риском наступления смерти (ОР 1,11; 95% ДИ 1,03 – 1,19, $p = 0,004$) [118], а также риском развития первичной конечной точки MACE у пациентов с ОКС [50]. Но при этом, в особенности для пожилых пациентов (> 65 лет), для предотвращения смертности более оптимальным будет менее строгий контроль гликемии по уровню HbA1c: отмечается повышение риска смертности после ОИМ как со средним уровнем HbA1c $> 8,0\%$ (ОР 3,35; 95% ДИ 1,78 - 6,29, $p < 0,001$), но также и при HbA1c $\leq 6,5\%$ (ОР 2,00; 95% ДИ 1,02 - 3,95, $p = 0,045$) [91].

Однако, стандартный подход к оценке эффективности лечения СД по уровню HbA1c предполагает контроль среднего уровня гликемии, но не учитывает размаха и частоты ее колебаний. Таким образом, последнее время накапливаются исследования о влиянии вариабельности гликемии (ВГ) на исходы при ОИМ. Интерес к ее изучению резко возрос с появлением и внедрением в практику технологий непрерывного мониторингирования уровня глюкозы (НМГ), с открывающимися возможностями более подробного изучения гликемических кривых.

Накапливаются исследования о прямой линейной взаимосвязи высокой вариабельности гликемии и первичной конечной точки MACE [68]. Пациенты с ОКС с более высокими показателями ВГ, измеренными при самоконтроле уровня глюкозы в крови, имели в двукратное повышение риска MACE через 6 месяцев наблюдения [41]. Параметр ВГ SD $> 2,7$ являлся сильнейшим прогностическим фактором наступления MACE у пациентов с СД2 и ОКС (ОР 2,31; 95% ДИ 1,78 – 3,01, $p < 0,001$) [67].

Одним из известных показателей, отражающих внутрисуточную ВГ, является индекс MAGE (Mean amplitude of glycaemic excursions). В исследованиях высокий уровень MAGE связан с более высокой частотой госпитальных исходов [36], был независимым предиктором наступления первичной конечной точки MACE, (OR 1,84; 95%, ДИ 1,01 – 3,36; $p=0,045$) [66]. Также при проведении многофакторного анализа выявлено, что более высокий MAGE является предиктором нарушения восстановления сократительной способности миокарда, большего конечного размера инфаркта [86], ремоделирования ЛЖ [104]. В экспериментальной работе отмечается положительная корреляция между уровнем MAGE и сужением диаметра коронарных артерий, вызванными ацетилхолином ($r = 0,47$, $p < 0,01$) [137].

Показатели межсуточной вариабельности (вариабельность гликемии натошак между визитами после ОИМ) также являются независимыми предикторами постинфарктного ремоделирования ЛЖ после ОИМ (OR 3,021; 95% ДИ 1,081 - 8,764, $p = 0,037$) [142].

Для анализа влияния НМГ на гликемический контроль и исходы у лиц с СД2 и ОИМ проводилось многоцентровое рандомизированное исследование LIBERATES Trial, где проводилось сравнение применения флэш-мониторирования гликемии со стандартным контролем во время госпитализации у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины (СМ) или инсулинотерапию. Было отмечено снижение времени нахождения в диапазоне гипогликемии, что благоприятствовало вмешательству с использованием НМГ по сравнению с традиционным контролем. Отмечалось незначительное увеличение TIR на 17 минут в день, сопоставимое снижение HbA1c в обеих группах через 3 месяца после ОИМ. В группе НМГ отмечается улучшение показателей качества жизни: была повышена осведомленность пациентов о гипергликемии и гипогликемии, а также отмечается удобство использования и улучшение понимания своего заболевания. Влияние на исходы применения данного метода требует дальнейшего изучения [103].

Некоторые работы посвящены одновременному мониторингованию параметров ВГ и электрокардиограммы [19] – глюкокардиомониторированию. Выявлена ассоциация между колебаниями уровня глюкозы в течение суток и повышением желудочковой эктопической активности. Данное обследование позволяет оценить влияние различных компонентов дисгликемии на вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние миокарда у пациентов ОИМ и СД2 [2].

1.4 Целевой диапазон гликемии во время стационарного лечения при ОИМ

В крупнейшем рандомизированном исследовании The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) было показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы увеличивает смертность среди взрослых пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Показатели глюкозы крови 7,8 - 10 ммоль/л приводили к большему снижению смертности по сравнению со значениями 4,4 - 5,99 ммоль/л (смертность в первой группе с целевой глюкозой крови 7,8-10 ммоль/л составила 751/3012 против смертности в группе с более интенсивным контролем глюкозы 829/3010, $p = 0,02$) [107].

В мета-анализе 21 исследования в условиях отделения интенсивной терапии, в том числе госпитализаций по поводу ОИМ, интенсивный контроль гликемии не влиял на краткосрочную смертность (ОР 1,00; 95% ДИ 0,94 - 1,07). Также получены данные 10 исследований, о связи интенсивного контроля с высоким риском развития тяжелой гипогликемии (ОР 6,00; 95% ДИ 4,06 - 8,87; $p < 0,001$) [88].

Так, в исследовании Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery (GLUCO-CABG) у пациентов с СД2 интенсивная инсулинотерапия до достижения уровня глюкозы 5,7 - 7,7 ммоль/л в ОРИТ не привела к значительному снижению периоперационных осложнений по сравнению с целевым уровнем глюкозы 7,8 – 10,0 ммоль/л после проведения АКШ [123].

Есть исследования, в которых рассматривается данный вопрос у пациентов непосредственно с ОКС. К примеру, в исследовании DIGAMI показали, что независимо от используемого протокола терапии инсулином уровень глюкозы крови между 7 ммоль/л и 10 ммоль/л был связан со значительным снижением смертности в острой фазе, а также через 3 месяца, 1 год, и даже через 3 года после ОКС. Более строгий контроль с более низким уровнем гликемии ($< 7,7$ ммоль/л) был связан с повышенной смертностью и риском гипогликемии, при этом у пациентов выявлялись судороги, повреждение головного мозга, депрессия и аритмии [124].

Клинические рекомендации на сегодняшний день отражают целевые значения гликемии в стационаре при ОИМ, синхронно поддерживая стратегию «строгого, но не слишком строгого» контроля:

Таблица 1.2 – Целевые уровни гликемии у больных СД2 при ОИМ по данным клинических рекомендаций

Источник	Рекомендации
ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation, 2017 [75]	Поддержание концентрации глюкозы в крови $\leq 10,0$ ммоль/л, и абсолютное избегание гипогликемии ($< 3,9$ ммоль/л)
ACCF/ANA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction, 2013 [29]	Поддержание уровня глюкозы < 10 ммоль/л, избегая при этом гипогликемии
Клинический рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, 2020 [16]	При повышении уровня глюкозы в крови более 10,0 ммоль/л рекомендуется начало сахароснижающей терапии. Следует избегать эпизодов снижения концентрации глюкозы в крови ниже 5 ммоль/л.

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2021 [1]	Уровень глюкозы плазмы перед едой в течение суток 6,1–7,8 ммоль/л. При наличии факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л. Необходимо избегать снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л.
---	--

С учетом значимости всех параметров гликемии, в том числе ВГ, важным стратегическим вопросом является не только достижение целевого диапазона, но и дальнейшее удержание в нем в течение всего стационарного этапа лечения ОИМ. В современных рекомендациях TIR (Time in range) - это один из важнейших параметров гликемического контроля. Но в аспекте стационарного лечения ОИМ TIR не изучался и, таким образом, целесообразно ввести термин «hTIR» («hospital time in range» - время в целевом диапазоне во время стационарного лечения), так как стационарное лечение - это особый период жизни больного СД: выраженное влияние тяжелого острого заболевания, полипрагмазия, особенности питания, сахароснижающее лечение обеспечивается персоналом, а не больным, и, наконец, другой целевой диапазон гликемии. Поэтому механически использовать для стационарного лечения TIR нельзя. Поэтому, в исследовании вводится термин «hTIR», а его желаемый уровень требует дополнительного изучения.

1.5 Принципы поддержания гликемии в целевом диапазоне во время стационарного лечения ОИМ

При поступлении с ОИМ в стационар оценка уровня гликемии является обязательной для любого пациента вне зависимости от наличия СД2.

Вопрос первых часов/суток ведения пациента с СД2 и гипергликемией, госпитализированного в стационар широко освещен в литературе. Крупные

рандомизированные исследования доказывали преимущества непрерывной внутривенной инфузии инсулина (НВИИ) как наиболее управляемого метода достижения и контроля целевых показателей гликемии:

Таблица 1.3 – Применение непрерывной внутривенной инфузии инсулина и влияние на исходы по данным крупных рандомизированных исследований

Исследование	Популяция	Целевая гликемия, ммоль/л	Применение НВИИ	Влияние на исход
DIGAMI [124]	620	7-10,9	>24 часов Инфузия инсулина и 5%-ной глюкозы (ИГ)	относительное снижение смертности на 29%, $p = 0,027$
DIGAMI-2 [89]	1253	7-10	24-часовая инфузия ИГ	Смертность во всех 3 группах – 18,4%. Госпитальная летальность и выживаемость в течение года после острого ИМ не различалась
HI-5 [49]	240	4-10	>24 часов инфузия ИГ	Госпитальная летальность и смертность в течение 6 месяцев не отличалась. Отмечена более низкая частота СН (12,7 против 22,8%, $p = 0,04$) и повторного ИМ в течение 3 месяцев (2,4 против 6,1%, $p = 0,05$). Ниже летальность у больных с достигнутым уровнем глюкозы на фоне инфузии 8 ммоль/л в сравнении с группой >8 ммоль/л (2 и 11% через 6 месяцев, $p = 0,02$).
Стронгин, Беяева [24]	65		24-часовая непрерывная внутривенная	благоприятное влияние на показатели сократительной

			инфузия инсулина (НВИИ)	способности миокарда ЛЖ и на выживаемость
Montefiore STEMI Registry [77]	1067	5,5-10	24-часовая непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ)	НВИИ была ассоциирована с риском гипогликемии в стационаре (21% против 11%, $p=0,019$); увеличением госпитальной летальности (ОР 3,23; 95%ДИ 0,94-11,06) и годовой (ОР 2,26; 95%ДИ 1,02-4,98) смертности.
Применение глюкозо-инсулиново-калиевой смеси (ГИК):				
POL-GIK [96]	954	Не изучалась	24-часовая инфузия ГИК	Сердечно-сосудистая смертность и частота сердечных событий через 35 дней не различались между пациентами с ГИК и контрольной группой Выше общая смертность через 35 дней в группе ГИК, (ОР 1,95; 95%ДИ 1,12-3,47, $p = 0,01$)
CREATE- ECLA [71]	20201	Не изучалась	24-часовая инфузия ГИК	Не было отмечено различий между группами по величине 30-дневной летальности, по риску остановки сердца, развития кардиогенного шока, повторного ИМ

Примечание. НВИИ - непрерывная внутривенная инфузия инсулина, ИГ – инсулин – глюкоза, ИМ – инфаркт миокарда, СН – сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ГИК - глюкозо-инсулиново-калиевая смесь

Резюмируя вышеуказанные исследования можно сказать что, данные о влиянии непрерывной инфузии инсулинглюкозной смеси в острый период ИМ на

прогноз противоречивы, и инсулин может применяться и без применения глюкозы, что позволит сократить объем вводимой жидкости [23].

На сегодняшний день отсутствует единый протокол по введению инсулина в ОРИТ. Исследователи отмечают разнообразие в протоколах инфузии инсулина, сообщают о различиях в начальной дозе инсулина, титрации и методах коррекции инсулина, гликемических целях [143]. Одного протокола может быть недостаточно для всех пациентов. Тем не менее, в условиях интенсивной терапии НВИИ является наиболее эффективным методом достижения целевых показателей гликемии [39].

При этом ранняя инвазивная стратегия лечения ОИМ обладает преимуществом в виде быстрого регресса симптоматики и быстрой стабилизации состояния пациента. При условии, что ОИМ протекает без осложнений, современная тактика ведения означает быструю маршрутизацию пациента после проведенного ЧКВ из отделения реанимации и интенсивной терапии в кардиологическое отделение. Таким образом, вопрос проведения НВИИ при наличии соответствующих показаний фактически является тактикой, как правило, 1 суток во время нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Больные СД2 с ОИМ без нарушения сознания и других перечисленных выше острых осложнений могут находиться на подкожной интенсифицированной инсулинотерапии, при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии.

Однако, согласно клиническим рекомендациям [1], само по себе наличие у больного СД2 ОИМ – это не показание для старта инсулинотерапии. Показания для назначения инсулина в целом такие же, как у больных без ОКС, их можно условно подразделить на 2 категории:

- 1) с точки зрения ОИМ: осложнения в виде кардиогенного шока, острой левожелудочковой недостаточности, тяжелой постинфарктной стенокардии,

артериальной гипотензии, тяжелых нарушений сердечного ритма, и, как следствие, общее тяжелое/критическое состояние пациента (сниженный уровень сознания, применение парентерального питания);

2) с точки зрения СД2: гипергликемия при поступлении стойко выше 10 ммоль/л, острые осложнения СД2, такие как кетоацидоз и гиперосмолярное гипергликемическое состояние.

Быстрая стабилизация и активизация пациента с ОИМ приводит к сокращению сроков госпитализации до 7-10 дней, что фактически эквивалентно острой фазе ИМ. Это требует решения о дальнейших мерах по контролю гликемии у данной категории пациентов в кардиологическом отделении. Что касается применения других антидиабетических препаратов (АДП) при острой фазе ИМ, то согласно действующим клиническим рекомендациям, что представлено в таблице 1.4 [1]:

Таблица 1.4 – Применение ТСП в течение острой фазы инфаркта миокарда

Противопоказано	Эффективность и безопасность изучается	Применение специально не оговорено в рекомендациях (не запрещено)
• Метформин • Тиазолидиндионы • иНГЛТ-2 (48 часов при проведении ЧКВ)	• аГПП-1 • иНГЛТ-2 • иДПП-4	• Препараты СМ • Глиниды • Ингибиторы альфаглюкозидаз

Примечание. ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, СМ – сульфонилмочевина

Таким образом, вопрос выбора тактики управления гликемией осуществляется с учетом принятой практики учреждения, обусловлен широкой вариативностью ввиду отсутствия единого универсального протокола и требует индивидуализированного подхода с учетом клинической ситуации.

Что касается применения такого класса препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), то ранее в исследованиях уже было доказано, что их применение при хронической сердечной недостаточности снижает риск госпитализации по поводу СН, а также смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смертность [132]. На сегодняшний день вопрос применения иНГЛТ-2 после ОИМ продолжает изучаться. В завершившемся исследовании ЕММУ, в которое было включено 476 пациентов с ОИМ, было показано, что раннее применение иНГЛТ-2 эмпаглифлозина (через 3 суток после ОИМ) улучшает уровни натрийуретического пептида и эхокардиографические параметры (ФВ, КСО, КДО левого желудочка) [74]. Также продолжаются более крупные исследования ЕМРАСТ-МІ и DAPA-МІ, включающие 6500 и 6400 пациентов соответственно. Стоит отметить, что в них несколько позднее происходит добавление к лечению иНГЛТ-2 – на 14 и 10 день после ОИМ соответственно [131]. В проведенном исследовании иНГЛТ-2 назначались за пределами 48-часового окна после проведения ангиографии. Таким образом, требуется дальнейшее изучение применения иНГЛТ-2 на течение и прогноз при ОИМ.

1.6 Вопрос безопасности применения метформина у пациентов с ОИМ во время стационарного лечения

Метформин – препарат, относящийся к классу бигуанидов, применяемый для лечения сахарного диабета более 60 лет и до сих пор занимающий приоритетные позиции в лечении СД2. Однако, его применение при ОИМ до сих пор остается неразрешенным вопросом. Исторически так сложилось из-за риска развития лактатацидоза ввиду усугубления тканевой гипоксии, специфического осложнения препаратов этого класса, что в свое время послужило поводом для прекращения использования предшественников метформина, фенформина и буформина в 70-е годы двадцатого века [46]. Также важно учитывать такой фактор при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), как контраст-индуцированная нефропатия (КИН) [116], а наличие СД2 уже само по себе является фактором риска развития КИН [93].

В клинических рекомендациях указано, что метформин противопоказан больным СД2 при остром коронарном синдроме из-за риска развития лактатацидоза на фоне тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС [1]. Также, согласно инструкции к препарату, сочетанное применение комбинации метформина с йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами, применяемыми при ЧКВ, является противопоказанным, и имеется необходимость соблюдать 48-часовой интервал для назначения метформина до и после их введения.

На практике, в свою очередь, накапливаются данные об отсутствии влияния метформина на риск развития КИН, равно как нет доказательств повышения риска лактатацидоза при использовании метформина и йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ [45, 54]. Так, данные когортного исследования демонстрируют, что для пациентов с ОИМ с подъёмом сегмента ST непрерывная терапия метформином после проведения ЧКВ не играла роли во влиянии на развитие КИН, ОР 0,69; 95% ДИ 0,32 – 1,52, $p = 0,365$, также не было зафиксировано случаев лактатацидоза [144]. Появляются исследования о безопасности продолжения лечения метформином у пациентов, перенесших плановую коронароангиографию, с сохранной функцией почек [85]. И в некоторых руководствах уже есть указание, что для пациентов без признаков ОПП и с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² нет необходимости прекращать прием метформина до и после внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества с обязательной оценкой функции почек после проведения процедуры [97]. К сожалению, инструкции к препарату по-прежнему содержат ограничения, что определяет практику и не всегда идет на пользу больному, потому что прерывание терапии вынуждает в ряде случаев заменять метформин другими сахароснижающими препаратами, в частности инсулином, что потенциально может увеличить риски наступления нежелательных явлений у пациента.

На сегодняшний день продолжают накапливаться данные о кардиопротективных эффектах метформина. В экспериментальных исследованиях

показано, что при применении данного препарата может снижаться площадь инфаркта у крыс [99], снижается апоптоз кардиомиоцитов [32], уменьшается ишемическое и реперфузионное повреждение у пациентов с СД2 [33, 100]. Большое значение имеет активация метформином фермента аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМФК), ключевого регулятора клеточного метаболизма, который играет роль в снижении глюконеогенеза, окислении жирных кислот, стабилизации метаболизма митохондрий [135], увеличении отношения АМФ/АТФ, стимулировании синтеза оксида азота (NO) за счёт фосфорилирования и активации эндотелиальной NO-синтазы [47], что в целом ведёт к снижению воспаления сосудистой стенки, уменьшению оксидативного стресса и миокардиального повреждения [48]. Имеются наблюдения об улучшении липидного профиля на фоне приёма метформина [95], замедлении метаболизма желчных кислот [3], что говорит в пользу снижения сердечно-сосудистого риска.

В ряде исследований отмечено положительное влияние применения метформина на исходы при ОИМ. Так, в исследовании United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) было показано, что применение метформина ведет к снижению риска смерти, связанной с диабетом на 42%, смерти по любой причине на 36%, а также ОИМ на 39% ($p = 0,01$) [73]. В результатах другого регистрового исследования отмечалось, что применение метформина снижает риск смерти от любых причин у пациентов с ОКС: ОР 0,50; 95% ДИ 0,26 – 0,95, $p = 0,0346$ [101]. Среди пациентов с ОКС на фоне СД 2 прием метформина обратно ассоциировался с расчетным риском летального исхода на стационарном этапе и в течение полугода после ОКС по шкале GRACE ($r = - 0,332$; $p = 0,008$) [17]. Поэтому, вопрос применения метформина за пределами первых 48 часов ОИМ остается актуальным, и ответ на него позволит снять формальные противоречия и способствовать повышению безопасности пациентов.

1.7 Резюме

Таким образом, около четверти всех больных, госпитализируемых в стационар по поводу ОИМ, страдает сахарным диабетом 2 типа. Наличие СД2 в 2

раза ухудшает прогноз этих пациентов. Уровень гликемии при поступлении и в течение первых суток ассоциирован с прогнозом. Целевой уровень гликемии для пациентов ОИМ в течение стационарного этапа лечения определен. В рекомендациях по лечению данной категории больных имеется возможность широкого выбора способов гликемического контроля, также допускается применение ТСП.

При этом на сегодняшний день имеются противоречивые данные, требующие дальнейшего изучения:

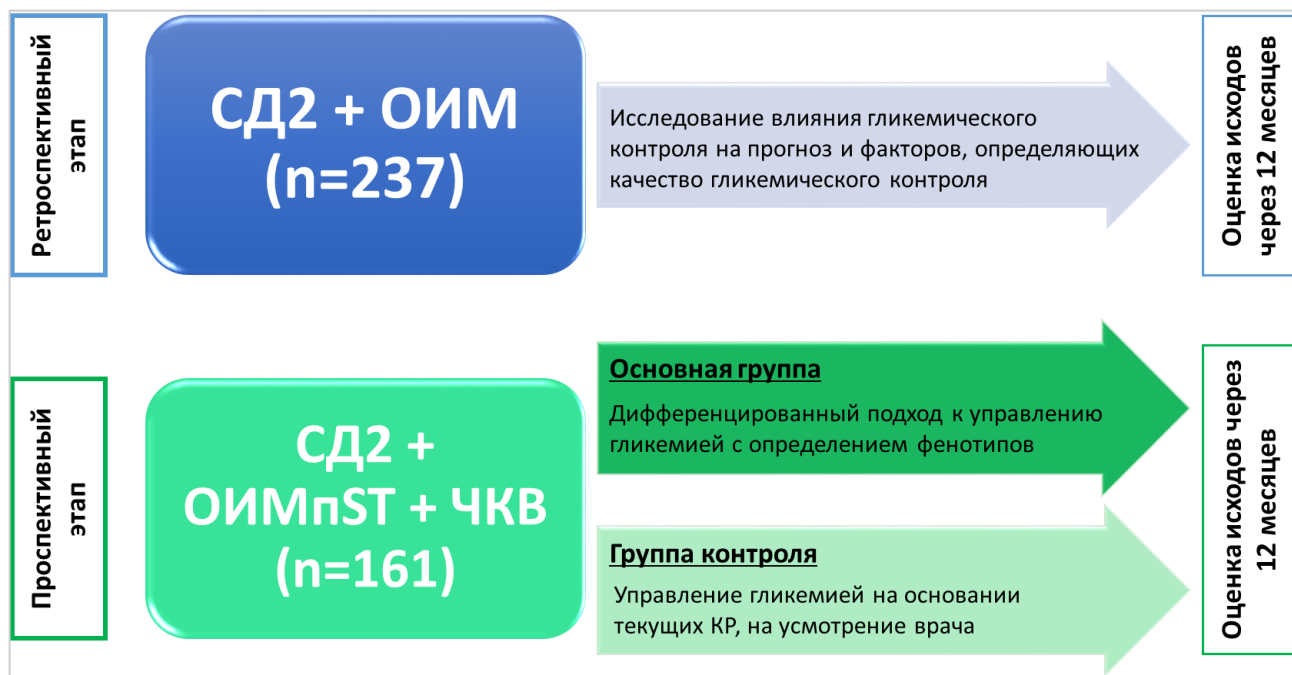
- 1) Влияние времени пребывания в целевом диапазоне во время всего периода стационарного лечения. Изучение факторов, влияющих на время пребывания в целевом диапазоне;
- 2) Ограниченные данные о влиянии вариабельности гликемии во время стационарного лечения и факторах, ее определяющих;
- 3) Отсутствуют критерии выбора стратегии сахароснижающей терапии во время стационарного лечения;
- 4) Противоречивые данные о принципиальной возможности влиять на исход управляя гликемией.
- 5) Противоречивые данные о безопасности применения и эффектах метформина при ОИМ.

Поиск ответов на эти вопросы и составил суть проведенного и представленного ниже исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Дизайн исследования и объем клинического материала

Для выполнения поставленных задач исследование проводилось в два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



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

Рисунок 2.1 – 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. Критерии включения: больные ОИМ и сопутствующим СД2, последовательно госпитализированные в Региональный сосудистый центр (РСЦ) на базе ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» в течение 200 дней с 01.01.2018 по 19.07.2018 года. Всего включено 237 пациентов. Оценка отдаленных исходов проводилась в течение года после выписки из стационара. Также на основании анализа данных сформирована концепция дифференцированного подхода к управлению гликемией, основанная на

выделении трех фенотипов больных СД2, госпитализированных по поводу ОИМ. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Клиническая характеристика когорты ретроспективного этапа исследования

Параметр		Значение (n=237)
Возраст, годы		68 ± 11
Мужчины / женщины, n (%)		96 (41 %) / 141 (59 %)
ОИМпST / ОИМбпST, n (%)		134 (57 %) / 103 (43 %)
Срок госпитализации от момента начала симптомов, n (%)	< 2 часов	27 (11 %)
	2-12 часов	112 (47 %)
	12- 24 часа	39 (16 %)
	> 24 часов	59 (25 %)
Выполнение СКГ, n (%)		173 (73 %)
Выполнение ЧКВ, n (%)		136 (57 %)
Инфаркт-ответственная артерия, n (%)	ПНА	79 (46 %)
	ОА	30 (17 %)
	ПКА	57 (33 %)
	ИМБОКА	7 (5 %)
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	45 (19 %)
	Кардиогенный шок	22 (9 %)
Фибрилляция предсердий, n (%)		37 (16 %)
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		68 (29 %)
ОНМК в анамнезе, n (%)		33 (14 %)
ИМТ, кг/м ²		30,1 [26,2; 35,7]
Лабораторные показатели	Гемоглобин, г/л	129 ± 20
	Лейкоциты, *10 ⁹ /л	9,9 [8; 12,5]
	Креатинин, мкмоль/л	95,5 [80; 119]
	рСКФ, мл/мин	63 ± 23,8
	АЛТ, Ед/л	28 [18; 44]
	Билирубин общий, мкмоль/л	9,3 [8,6; 13,3]
	Общий холестерин, ммоль/л	4,8 ± 1,3
	ЛПНП, ммоль/л	3 ± 0,99
	Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,5]
	Максимальный уровень тропонина I, пг/мл	11470 [2060; 31420]
	Протеинурия, n (%)	32 (14 %)
	Кетоз, n (%)	58 (24 %)
ЭХО-КГ	ФВ левого желудочка, %	46 ± 9,7
	КДО, мл	108 [91; 132]
	СДЛА, мм рт ст	39,6 [30; 50]
	Митральная регургитация 3-4 степени	14 (6 %)
	Аортальный стеноз	16 (6 %)

Примечание. ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, СКГ – селективная коронарография, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ИМБОКА – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, ФВ – фракция выброса, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеиды низкой

плотности, ЭХО-КГ – эхокардиография, ФВ – фракция выброса, КДО – конечный диастолический объем, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

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 ГБУЗ НО «Городской клинической больницы №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» в связи с ОИМ с подъёмом сегмента ST, подвергнутые ЧКВ и подписавшие информированное согласие, в течение 8 месяцев 2021 года. Критерии исключения: случаи с досуточной летальностью. 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--p1ai/>). 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. Общее количество включенных пациентов составило 161, из них основную группу составили 102 человека, группу контроля – 59. Клиническая характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Сравнительная клиническая характеристика основной и контрольной групп пациентов

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, п (%)		12 (12 %)	4 (7 %)	0,308**
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)		18 (18 %)	8 (14 %)	0,497**
ОНМК в анамнезе, п (%)		14 (14 %)	8 (14 %)	0,148**
Длительность СД2, годы		7 [1; 10]	7 [0,1; 13]	0,876***
Впервые выявленный СД2, п (%)		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, п (%)	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, п (%)	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, п (%)	27 (26 %)	10 (17 %)	0,167**
	Кетоз при поступлении, п (%)	43 (42 %)	30 (51 %)	0,311**
	Кетоз на 3 сутки, п (%)	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 2.2.



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

Рисунок 2.2. 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 инсулиноterapia в течение всего стационарного лечения. Пациентам с вторым фенотипом применяли инсулиноterapia 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 НРН 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. Алгоритм инициации инсулинотерапии у больных с фенотипом 2 представлен в приложении 2.

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 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 в приложении 1.

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 [1]. 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 проводилась через 12 месяцев после выписки из стационара.

Для постановки диагноза СД2 использовались критерии ВОЗ (таблица 2.3). В исследование не включались больные сахарным диабетом 1 типа или другими специфическими типами сахарного диабета, а также пациенты с нарушением толерантности к глюкозе и нарушением гликемии натощак [1].

Таблица 2.3 – Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999 - 2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа после ОГТТ	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Случайное определения	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Примечание. ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба

Диагноз ОИМ устанавливался на основании текущих клинических рекомендаций [16]. Учитывалось: повышение концентрации уровня тропонина в крови; остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ; появление патологических зубцов Q на ЭКГ; подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии; выявление внутрикоронарного тромбоза при коронарной

ангиографии или атеротромбоза (или признаков нестабильной атеросклеротической бляшки).

2.2 Диагностические методы и используемое оборудование

Всем пациентам проводились сбор анамнеза и физикальный осмотр. При оценке антропометрических данных: вес больных измерялся с помощью напольных весов MASSA-K (Россия), рост – с помощью ростомера Р-Сс-МСК (Россия).

Лабораторная диагностика

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 было проведено 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), времени в пределах целевого диапазона 6,1 – 10,0 ммоль/л во время госпитализации («hospital Time In Range», hTIR).

Расчет параметров ВГ производился с помощью калькулятора EasyGV, доступного для скачивания на сайте www.easygv.co.uk [109]. Для оценки показателей ВГ использовались 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 [10].

Инструментальные методы диагностики

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 с помощью ультразвуковых сканеров «LOGIQ 5 EXPERT» (GE, США).

2.3 Статистическая обработка данных

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 $p < 0,05$.

Глава 3. Прогностическое значение гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда

3.1 Клиническая характеристика исследуемой когорты

Данные, описанные в этой главе, получены в ходе ретроспективной части исследования. В течение 7 месяцев наблюдения всего было госпитализировано 927 пациентов с ОИМ, в 237 случаях выявлен СД2 (26 %), эти пациенты и составили исследуемую когорту.

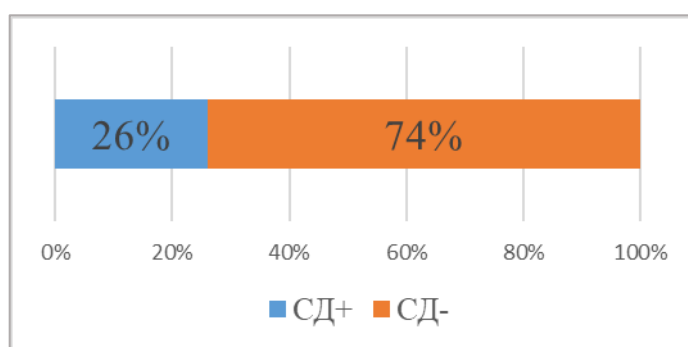


Рисунок 3.1– Доля больных сахарным диабетом в исследуемой когорте

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2.1 (глава 2). Средний возраст пациентов исследуемой когорты составил 68 ± 11 лет. На рисунке 3.2 представлено распределение больных СД по возрасту. Наиболее часто отмечается развитие ОИМ в возрастных категориях 65-74 и 75-84 года (30 и 28 % соответственно).

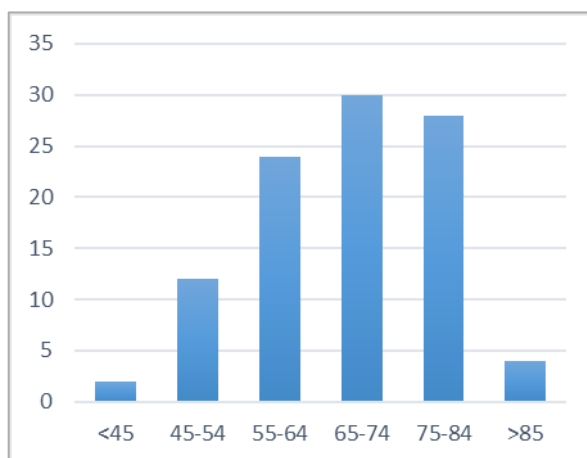


Рисунок 3.2 – Доля больных сахарным диабетом в различных возрастных категориях

В группе наблюдения преобладают женщины (59 % больных). На рисунке 3.3 видно, что доля женщин возрастает с увеличением возраста, что в целом характерно для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

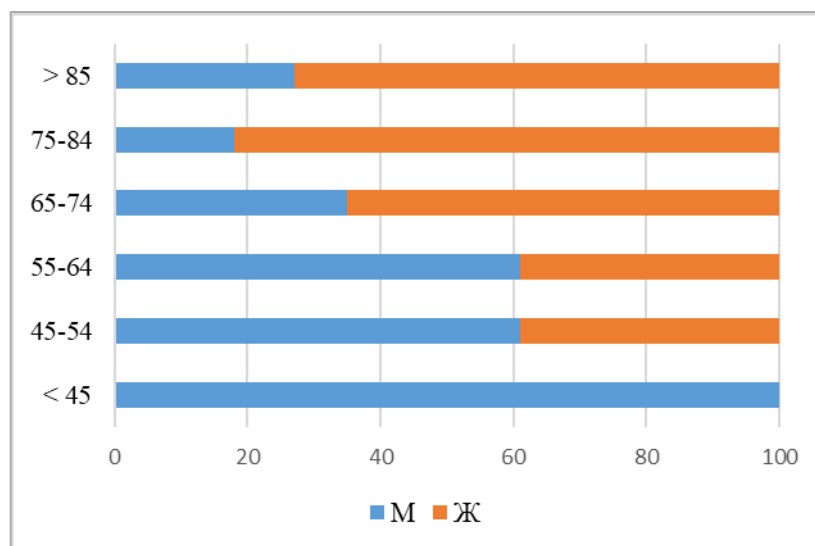


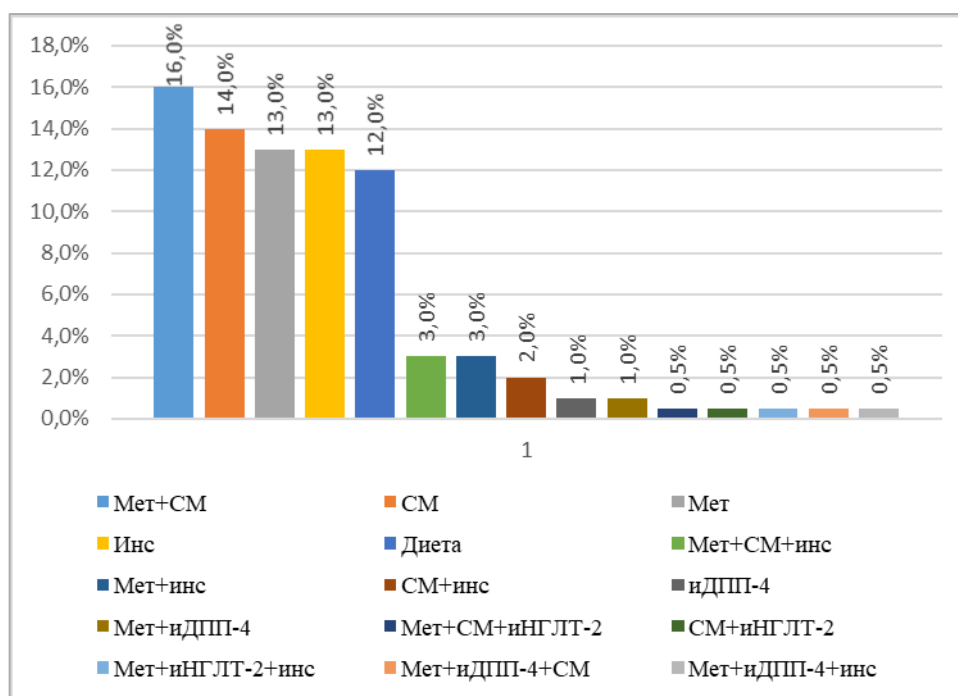
Рисунок 3.3 – Гендерное соотношение пациентов с ОИМ и СД2 в различных возрастных категориях

В первые 12 часов от начала симптоматики в стационар поступили 59 % пациентов. Селективная коронарография (СКГ) проведена в 73 % случаев; не проводилась в случае отказа пациента (56 (24 %) случаев), смертельного исхода до проведения СКГ (6 (3 %) случая), ранее проведенной СКГ с консервативной тактикой ведения с учетом трехсосудистого поражения коронарного русла (2 (1 %) случая). При проведении СКГ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было осуществлено в 78 % случаев. 19 % требовали консервативной тактики лечения/проведения аортокоронарного шунтирования, в 2 % - неудачная попытка ЧКВ, в 1 % - не было субстрата для проведения ЧКВ. Почти треть пациентов (29 %) в анамнезе уже имели предшествующий ИМ.

3.2 Состояние гликемического контроля и сахароснижающая терапия

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. Медиана дозы инсулина у этих пациентов составила 48 [32; 72] ЕД в сутки. Большая же часть пациентов получали таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП) в виде монотерапии или в комбинации (рисунок 3.4). В большинстве случаев ТСП были представлены метформином и препаратами сульфонилмочевины (СМ); в единичных случаях применялись такие классы препаратов, как ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). В 23 (10 %) случаях информации о предшествующем лечении СД не получено.



Примечание. Мет – метформин, Инс – инсулин, иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, СМ – сульфонилмочевина

Рисунок 3.4 - Сахароснижающая терапия исходно до госпитализации

Основные параметры гликемического контроля в исследуемой когорте во время стационарного лечения по поводу ОИМ представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Параметры гликемического контроля пациентов исследуемой когорты во время стационарного лечения по поводу ОИМ.

Параметр	Значение
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения, n	15 [8; 20]
Гликемия при поступлении, ммоль/л	13,6 ± 5,9

Гликемия перед выбытием из стационара, ммоль/л		8,1 ± 2,3
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л		10,0 ± 3,5
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л		2,7 ± 1,6
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)		36 (15 %)
Доля измерений гликемии в когорте в различных диапазонах	< 6,1 ммоль/л	13 %
	6,1-10,0 ммоль/л	49 %
	> 10,0 ммоль/л	38 %

Примечание. SD - standard deviation /стандартное отклонение

Во время госпитализации для управления гликемией инсулинотерапия применялась в 150 (63 %) случаев. Медиана дозы инсулина составила 42 [30; 52] ЕД. 128 (54 %) пациентов получали монотерапию инсулинами в течение госпитализации. 96 (41 %) больных также получали таблетированные сахароснижающие препараты в стационаре, в частности, метформин (n = 74 (31 %)) и препараты СМ (n = 64 (27 %)); из них 34 (14 %) получали только ТСП в течение госпитализации. 53 (23 %) больных были на диете. Интенсификация лечения СД2 после выписки из стационара была рекомендована 31 (13 %) больному. Деэскалация лечения проведена в 9 (4 %) случаях. Остальным пациентам терапия СД оставлена без изменений.

Таблица 3.2- Параметры гликемического контроля в зависимости от назначения инсулинотерапии во время госпитализации.

Параметр		Инсулинотерапия (n=150)	ТСП/диета (n=87)	p
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения, n		16 [11; 24]	9 [6; 13]	< 0,001*
Гликемия при поступлении, ммоль/л		15,7 ± 5,9	9,6 ± 3,2	< 0,001**
Гликемия перед выбытием из стационара, ммоль/л		8,8 ± 2,4	7,0 ± 1,9	< 0,001**
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л		11,4 ± 3,6	7,5 ± 1,4	< 0,001**
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л		3,2 ± 1,7	1,7 ± 0,9	< 0,001**
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)		24 (16 %)	12 (14 %)	0,67***
Доля измерений гликемии в когорте в различных диапазонах	< 6,1 ммоль/л	8 %	23 %	< 0,001***
	6,1-10,0 ммоль/л	40 %	66 %	< 0,001***
	> 10,0 ммоль/л	52 %	11 %	< 0,001***

Примечание. ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты, SD - standard deviation /стандартное отклонение (* - Mann-Whitney, ** - t-test, *** - χ^2 Pearson)

Для анализа гликемического контроля во время госпитализации пациенты были разделены на группы в зависимости от назначения инсулинотерапии (ИТ) (таблица 3.2). Очевидно, больные, которым проводилась ИТ, имели более высокие показатели как гликемии при поступлении, так и в течение всей госпитализации, а также вариабельности гликемии (SD), что закономерно требует более частого контроля гликемии в сравнении с пациентами, получающими ТСП/диету.

Обращает на себя внимание, что в целом по группе в целевом диапазоне гликемии (6,1 - 10,0 ммоль/л) изучаемая когорта находилась почти половину времени пребывания в стационаре (49% от всех измерений гликемии, рисунок 3.5). На фоне лечения ТСП/диетой доля измерений в целевом диапазоне была достоверно выше (рисунок 3.5.А), чем для больных, получавших ИТ (рисунок 3.5.Б) ($p < 0,001$, χ^2 Pearson).

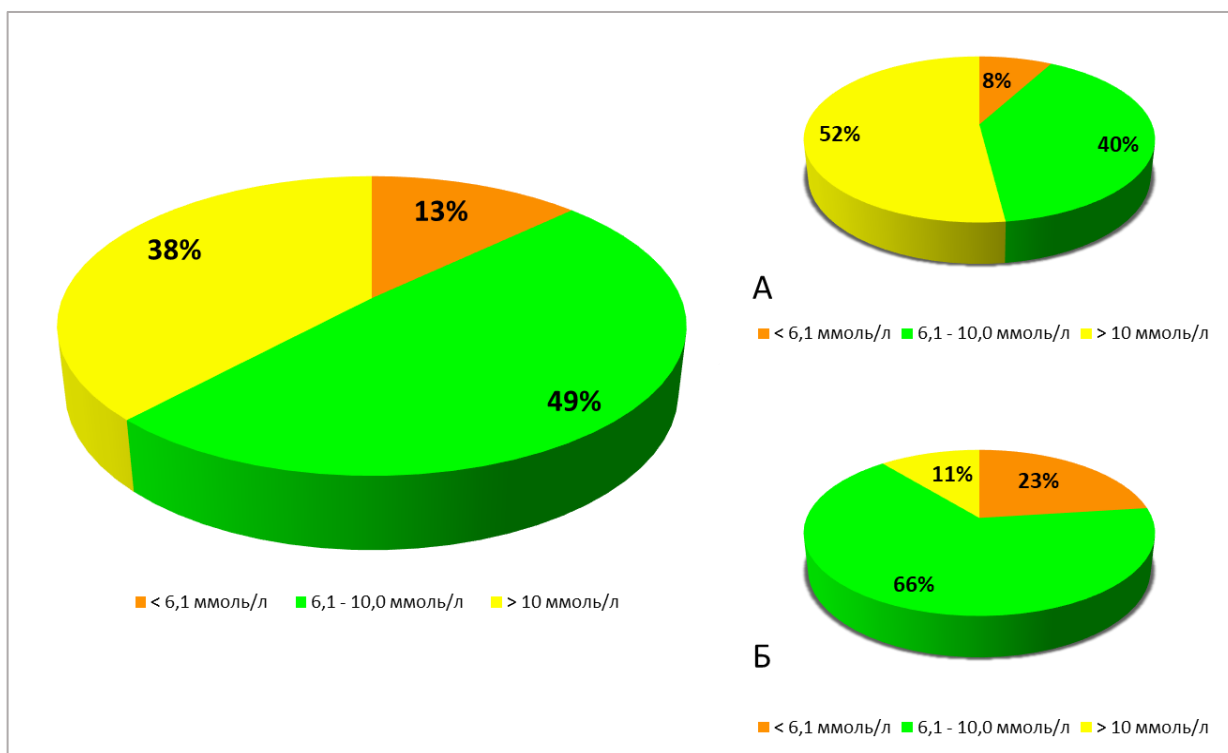


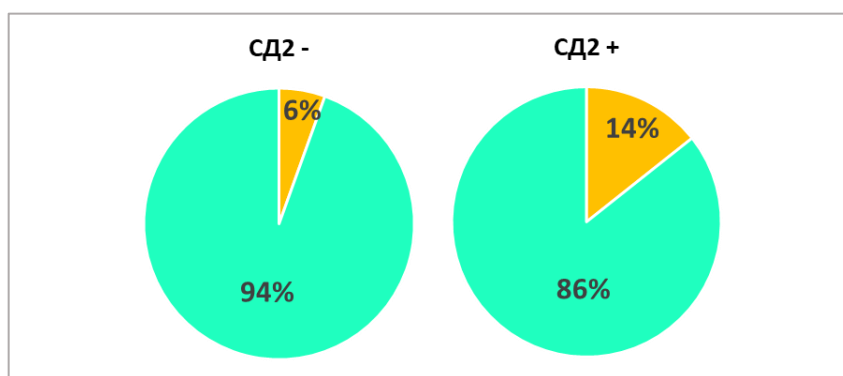
Рисунок 3.5 - Доли количества всех измерений, попадающие в различные диапазоны уровней гликемии в исследуемой когорте (А – на фоне инсулинотерапии, Б – при применении ТСП/диеты)

Время пребывания гликемии в пределах допустимого диапазона у каждого пациента было индивидуальным. Поэтому в дальнейшем в соответствии с задачами исследования прогноз больных будем соотносить с параметром hTIR («hospital time

in range») – временем в целевом диапазоне во время стационарного лечения по поводу ОИМ.

3.3 Влияние гликемии на краткосрочные и отдаленные исходы

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).



Примечание. СД2 ± наличие или отсутствие сахарного диабета 2 типа

Рисунок 3.6 - Сравнение уровней госпитальной летальности с учетом наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа ($p < 0,001$, χ^2 Pearson)

На 365 день от момента госпитализации из 203 выписанных пациентов с СД2 смерть наступила в 19 случаях (9 %), таким образом общее число смертельных исходов в течение 1 года с учетом случаев смерти во время госпитализации составило 53 (22 %).

Таблица 3.3 – Сравнительная характеристика выживших пациентов и умерших в течение госпитализации

Параметр	Выжившие (n=203)	Умершие (n=34)	p
Возраст, годы	67 ± 10	74 ± 12	< 0,001*
Женщины, n (%)	120 (59 %)	21 (62 %)	0,77**
ОИМпST, n (%)	112 (55 %)	22 (65 %)	0,31**
Кардиогенный шок, n (%)	3 (1 %)	19 (56 %)	< 0,001**
ОЛЖН, n (%)	26 (13 %)	19 (56 %)	< 0,001**
ЧКВ, n (%)	130 (64 %)	6 (18 %)	< 0,001**
Фибрилляция предсердий, n (%)	30 (15 %)	7 (21 %)	0,35**
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	56 (28 %)	12 (36 %)	0,31**

ФВ, %	47 ± 9	33 ± 10,5	< 0,001*
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	92,3 [78,1; 112]	123,3 [99,6; 163]	< 0,001***
рСКФ при поступлении, мл/мин	65,5 ± 23,4	48,1 ± 21	< 0,001*
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	11194 [2336; 32000]	15085 [1161; 26400]	0,76***
АЛТ, Ед/л	27,6 [18,7; 44]	28,3 [17,7; 47,2]	0,74***
Инсулинотерапия до госпитализации, п (%)	44 (22 %)	9 (26 %)	0,2**
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения, п	13 [9; 20]	5 [2; 24]	0,001***
Гликемия при поступлении, ммоль/л	12,7 ± 5,4	18,5 ± 6,7	< 0,001*
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	9,2 ± 2,3	14,8 ± 5,5	< 0,001*
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л	2,6 ± 1,4	3,0 ± 2,6	0,2*
Доля измерений гликемии в диапазоне 6,1-10,0 ммоль/л во время госпитализации («hTIR»), %	50 [34; 74]	20 [0; 33]	0,004***
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, п (%)	31 (15 %)	5 (15 %)	0,84**

Примечание. ОИМпСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ФВ – фракция выброса, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СД2 – сахарный диабет 2 типа, SD - standard deviation /стандартное отклонение (* - t-тест, ** - χ^2 Pearson, *** - Mann-Whitney)

Характеристика больных, умерших в стационаре, представлена в таблице 3.3. В сравнении с выжившими пациентами они были старше по возрасту, тяжелее с точки зрения ОИМ (чаще имели осложнения в виде кардиогенного шока (КШ) и острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН), имели более низкую фракцию выброса левого желудочка). Реже в этой группе проводилось ЧКВ, в основном, за счет отказа самих пациентов от вмешательства, как было указано в главе 3.2.

Как и ожидалось, уровень гликемии при поступлении у больных с неблагоприятным исходом оказался достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами ($p < 0,001$, t-test). Первое значение гликемии включает в себя стрессовый компонент, в значительной степени определяется выраженностью гемодинамических нарушений и, в некотором смысле, является маркером тяжести ОИМ. В частности, у больных с ОЛЖН и/или КШ 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 острой сердечной недостаточности (ОСН), ($p < 0,001$, t-test). При проведении однофакторного анализа гипергликемия при поступлении более 10 ммоль/л ассоциировалась со значительным увеличением риска наступления смерти в стационаре: ОР 6,48; 95% ДИ 1,73 – 24,2, $p = 0,005$.

С другой стороны, обращает на себя внимание, что также умершие пациенты имели более высокий уровень гликемии в течение всей госпитализации, а также более низкое значение hTIR.

Для того чтобы оценить вклад различных факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом в течение 12 месяцев наблюдения, был проведен дискриминантный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Оценка информативности и значения различных факторов в отношении неблагоприятного исхода (дискриминантный анализ, Wilks' λ : 0,667, $F(12,190)=7,903$, $p < 0,001$)

Фактор	F-remove	p	Толерантность	Коэффициент множественной корреляции (R^2)
Возраст	0,015538	0,901	0,792956	0,207044
ИМ в анамнезе	1,011244	0,316	0,835251	0,164749
Наличие ФП	2,055421	0,153	0,847415	0,152585
ОНМК в анамнезе	1,086056	0,299	0,887671	0,112329
ИМсPIST или ИМбPIST	0,108289	0,742	0,647341	0,352659
Выполнение ЧКВ	7,328875	0,007	0,759667	0,240334
тах тропонин	0,021676	0,883	0,714847	0,285153
ФВ ЛЖ	8,289949	0,004	0,827626	0,172374
ОЛЖН и/или кардиогенный шок	8,238558	0,005	0,875581	0,124420
Доля измерений гликемии $< 6,1$ ммоль/л	0,823387	0,365	0,822604	0,177396
Доля измерений гликемии hTIR(%) 6,1 – 10,0 ммоль/л	7,578725	0,006	0,878902	0,121099
pСКФ	4,416455	0,040	0,844871	0,155129

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМсПST – инфаркт с подъемом сегмента ST, ИМбПST – инфаркт без подъема сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, max – максимальное значение, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

В результате ожидаемое и вполне очевидное влияние на исход оказывали следующие факторы:

- проведение ЧКВ,
- наличие острой сердечной недостаточности во время ОИМ (КШ / ОЛЖН),
- снижение фракции выброса левого желудочка,
- снижение скорости клубочковой фильтрации,
- время пребывания гликемии в течение госпитализации (hTIR) в диапазоне 6,1 – 10,0 ммоль/л.

Количество гипогликемий (менее 3,9 ммоль/л) среди выживших и умерших пациентов достоверно не отличалось (таблица 3.3). Поэтому, в исследуемой когорте ассоциация между временем пребывания гликемии в диапазоне ниже 6,1 ммоль/л и неблагоприятным исходом оказалась недостоверной.

Для оценки качества показателя времени пребывания гликемии в пределах целевого диапазона 6,1 - 10,0 ммоль/л как предиктора неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,72 (95% ДИ 0,66-0,78), см. рисунок 3.7.

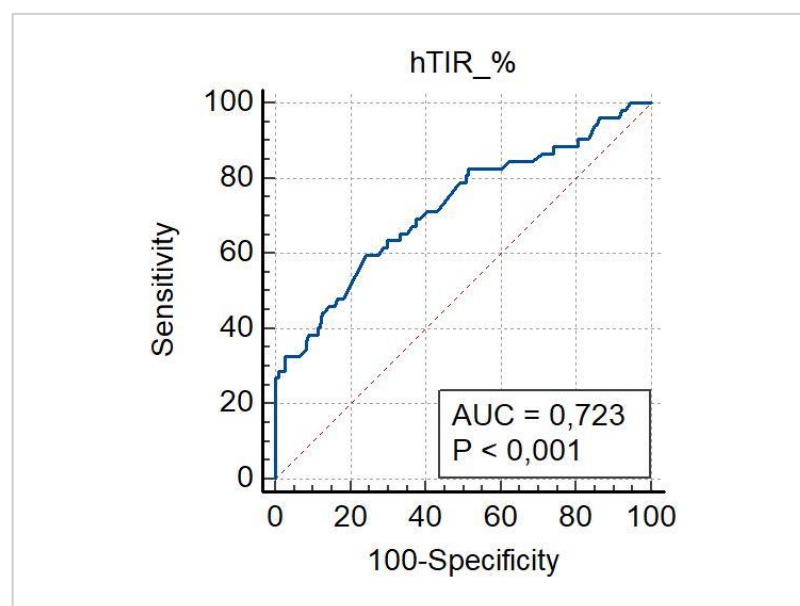


Рисунок 3.7 – Результаты ROC-анализа hTIR в отношении смерти в течение 12 месяцев (AUC 0,72, 95% ДИ 0,66-0,78)

Была определена оптимальная точка отсечения (рисунок 3.8) 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.

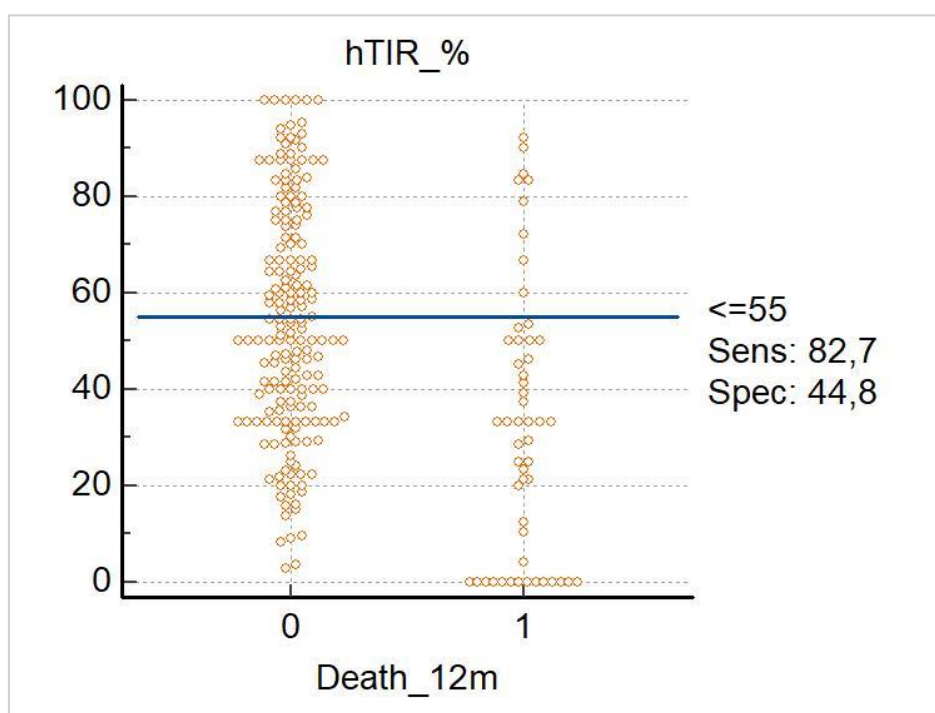


Рисунок 3.8 – Точечная диаграмма, демонстрирующая распределение hTIR при различных исходах в течение 12 месяцев и прогностическое качество критерия hTIR=55%

При проведении корреляционного анализа отмечается положительная связь между временем дожития и достижением hTIR > 55 % в течение госпитализации: 0,31, ($p < 0,001$, Spearman). И действительно, 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 3.9).

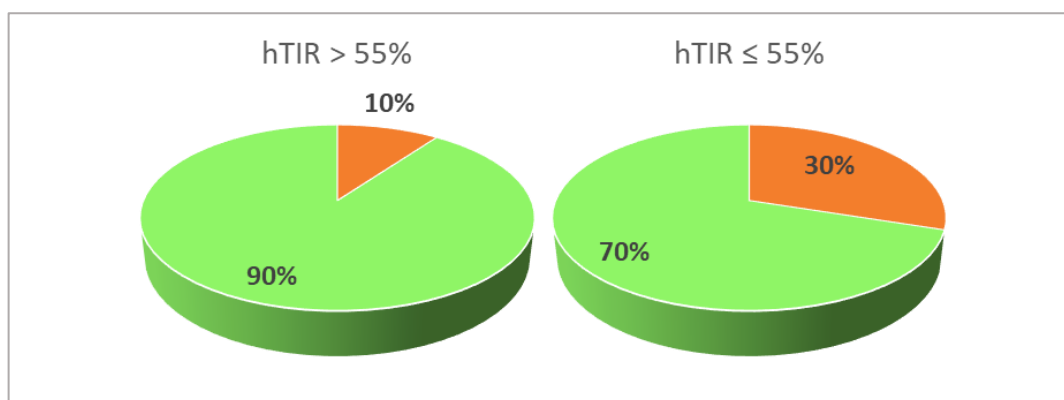
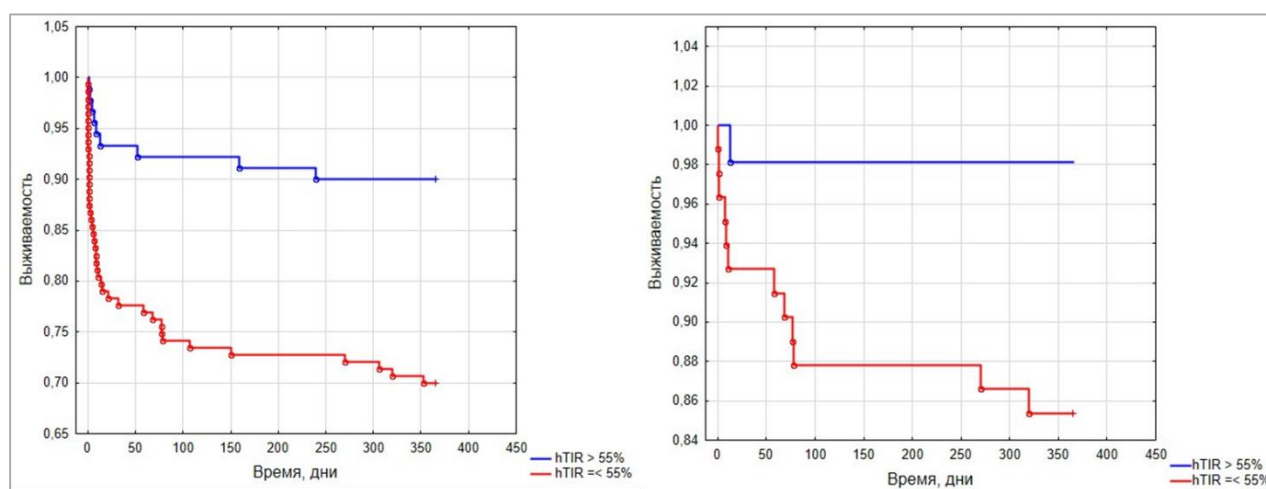


Рисунок 3.9 - Доля смертельных исходов в группах с различными диапазонами уровней гликемии, $p < 0,001$ (Хи-квадрат Pearson)

Важно отметить, что 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, хотя количество случаев смерти в этой подгруппе было закономерно меньше (рисунок 3.10).



Примечание. hTIR – «hospital time in range»

Рисунок 3.10 – 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)

С помощью ROC-анализа также были определены оптимальные точки отсечения для ФВ левого желудочка и уровня рСКФ в отношении неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев. Для ФВ она составила 40 % (чувствительность 63%, специфичность 79 %), для рСКФ – 30 мл/мин (чувствительность 68 %, специфичность 73 %).

Проводился многофакторный регрессионный анализ выживаемости. В модель включались факторы, определенные с помощью дискриминантного анализа. Результаты представлены в таблице 3.5. Видно, что наличие более 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 3.5 – 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
pСКФ < 30 мл/мин	2,6	1,4 – 4,98	0,004

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

Среди больных с hTIR $\leq 55\%$ медиана времени пребывания гликемии ниже 6,1 ммоль/л (hospital time below range - hTBR) составила всего 5%. Основным драйвером низкого TIR является гипергликемия. Таким образом, для критерия hTIR > 55% обратным показателем можно считать время пребывания гликемии выше 10,0 ммоль/л (hospital time above range - hTAR) > 45%. Уровень hTAR > 45% будем рассматривать в качестве критерия неблагоприятного гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу инфаркта миокарда. Изучены предикторы неблагоприятного гликемического контроля. Важным аспектом является включение в модель факторов, которые становятся доступны в ближайшие часы после поступления. По результатам дискриминантного анализа выяснилось, что такими предикторами можно считать 1) исходное (до развития ОИМ) регулярное применение инсулинов и 2) первое значение гликемии при поступлении (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Результаты дискриминантного анализа предикторов пребывания гликемии выше 10,0 ммоль/л > 45 % времени в течение госпитализации (Wilks' λ : 0,738, $F(7,92) = 4,669$, $p < 0,001$)

Фактор	F-remove	p	Толерантность	Коэффициент множественной корреляции (R^2)
Первое значение гликемии при поступлении	13,61304	< 0,001	0,890903	0,109097
тах тропонин	0,17673	0,675	0,923125	0,076875
Масса тела	2,11712	0,149	0,948427	0,051573
ОЛЖН и/или кардиогенный шок	0,02699	0,870	0,902161	0,097839
Инсулиноterapia до поступления	6,84471	0,010	0,837085	0,162915
Метформин до поступления	3,67191	0,058	0,935785	0,064215
Сульфонилмочевина до поступления	3,79453	0,054	0,820996	0,179004

Примечание. тах – максимальное значение, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

С помощью ROC-анализа (рисунок 3.11) также определена оптимальная точка отсечения для первого значения гликемии, она составила 12,1 ммоль/л (чувствительность 77 %, специфичность 67 %), (рисунок 3.12).

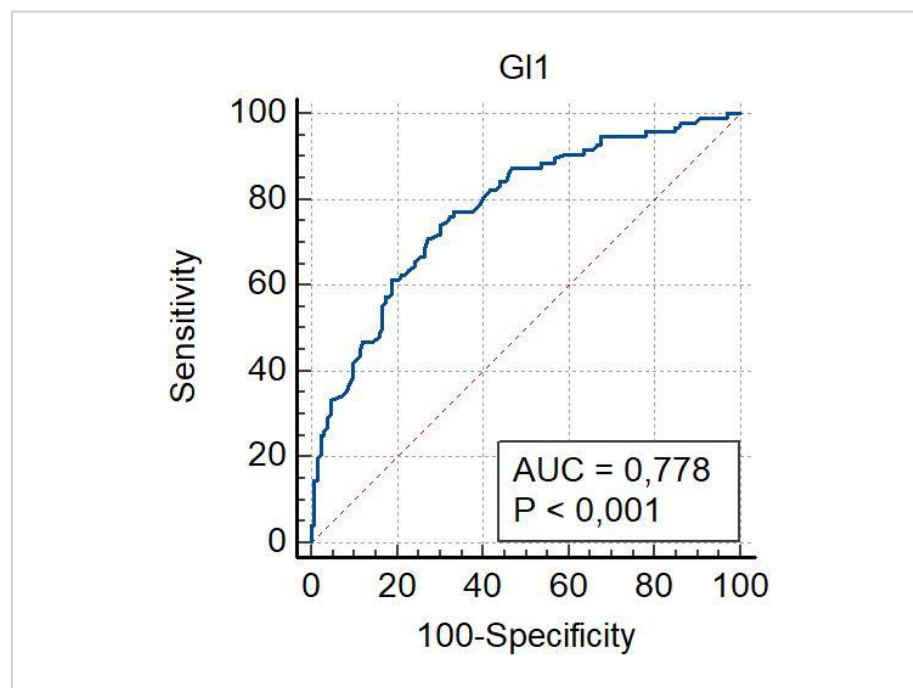


Рисунок 3.11 – Результаты ROC-анализа первого значения гликемии в отношении $hTAR > 45\%$ (AUC 0,78, 95%ДИ 0,72-0,83)

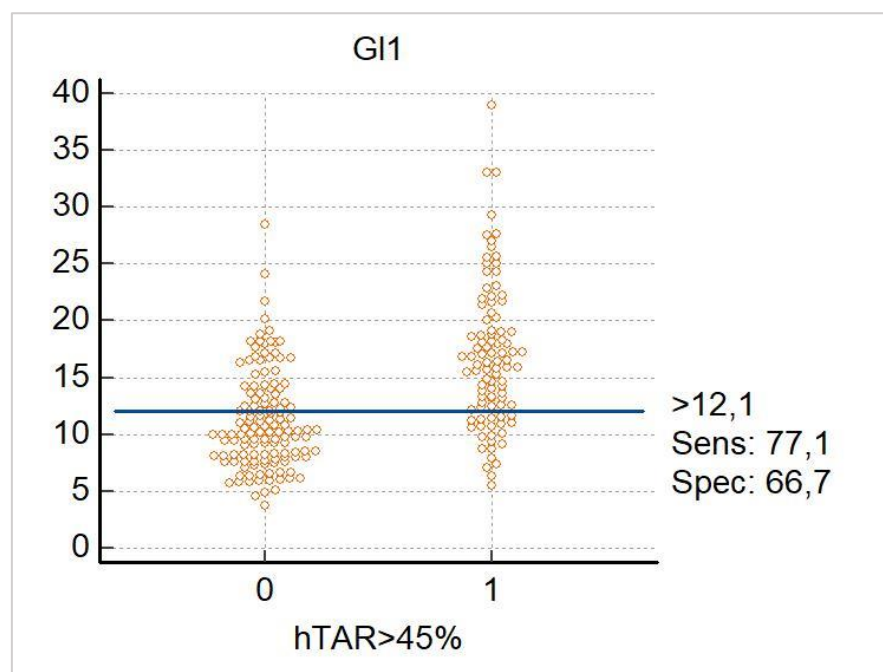


Рисунок 3.12 – Точечная диаграмма, демонстрирующая распределение первого значения гликемии в группах с различным уровнем hTAR, а также прогностическое качество первого значения гликемии более 12,1 ммоль/л в отношении hTAR > 45%

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). Это позволяет рассматривать гипергликемию при ОИМ не только как маркер стресса, обусловленного тяжелой кардиоваскулярной патологией, но и как важный и потенциально контролируемый параметр, оказывающий влияние на дальнейшее течение заболевания.

Таким образом, формируется концепция дифференцированного подхода с наличием фенотипов пациентов, требующих различного подхода к управлению гликемией во время стационарного лечения ОИМ. С одной стороны, были выделены факторы, оказывающие влияние на исход (проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), наличие острой сердечной недостаточности (ОСН) во время ОИМ, фракция выброса (ФВ) левого желудочка, уровень скорости

клубочковой фильтрации (pСКФ), уровень hTIR), с другой стороны, выявлены предикторы пребывания в неблагоприятном диапазоне гликемии во время госпитализации (инсулинотерапия до поступления в стационар, уровень гликемии при поступлении $> 12,1$ ммоль/л). Очевидно, что пациенты неблагоприятного фенотипа, определяемого на основании выявленных предикторов, будут требовать более интенсивного подхода к управлению гликемией, поэтому важно, что заданные критерии можно определить максимально быстро от момента поступления в стационар.

И, как известно, современные рекомендации подразумевают вариативность в сахароснижающей терапии при ОИМ с учетом того, что не все пациенты требуют перевода на инсулинотерапию. Таким образом, получаем более благоприятные фенотипы пациентов с учетом неосложнённого течения как ОИМ, так и СД2. Следующим шагом является вопрос о возможности и потребности назначения различных классов ТСП. В частности, это можно определить по уровню гликированного гемоглобина, который отражает исходную компенсацию СД2, что дает возможность оценить адекватность предшествующего лечения и необходимость интенсификации терапии.

3.4 Резюме

В данной главе подтверждается наличие устойчивой ассоциации между уровнем гликемии во время стационарного лечения по поводу ОИМ у больных СД2 и прогнозом в течение года. Следует подчеркнуть, что значение имеет не только первое значение гликемии при поступлении, но и уровень гликемии на протяжении всей госпитализации.

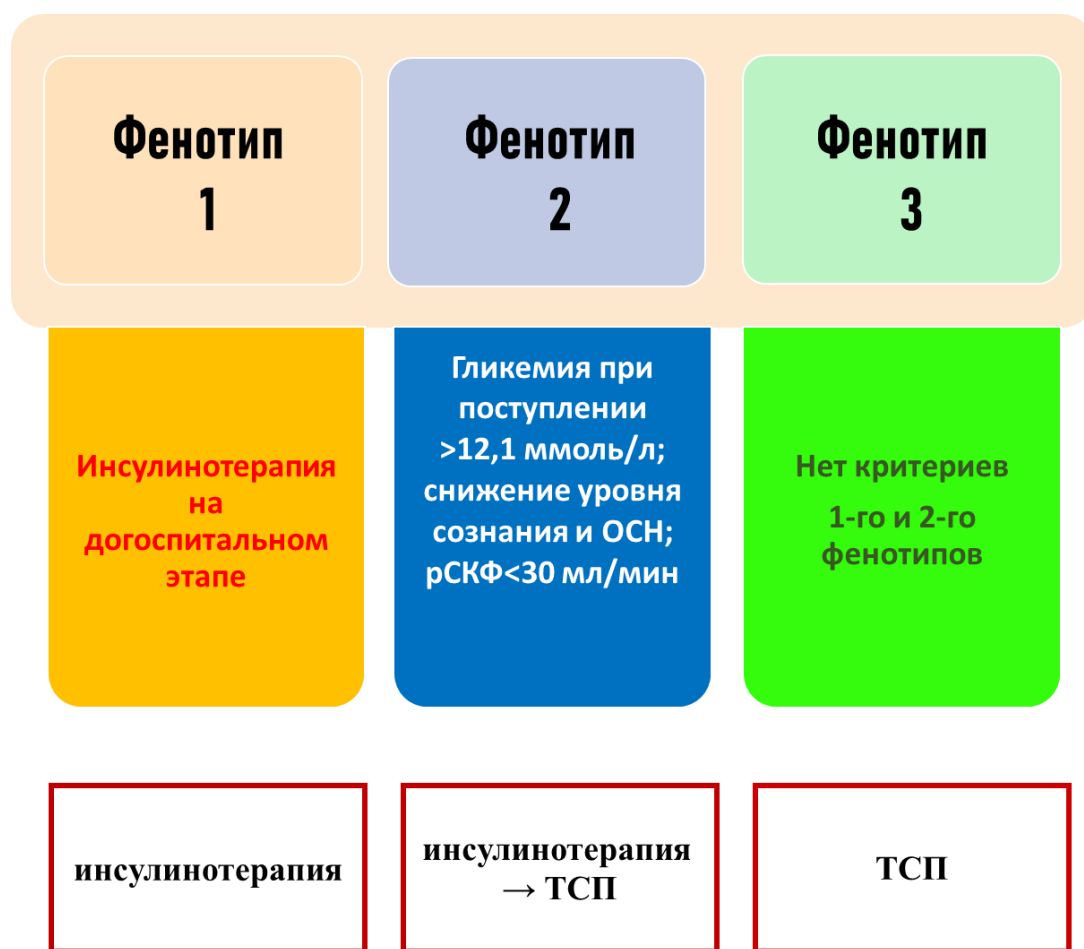
Наличие ассоциации доли измерений гликемии в пределах целевого диапазона (уровня hTIR $> 55\%$) не только с летальностью во время госпитализации, но и с отдаленным прогнозом в течение ближайшего года после выписки свидетельствует в пользу патогенетического значения гипергликемии. Важно отметить, что это определяет прогноз не только у пациентов, не получивших эндоваскулярное лечение (обеспечивших наибольший вклад в общее количество

смертельных исходов во время госпитального лечения), но также и у пациентов, подвергнутых ЧКВ.

Уточнены факторы, имеющие прогностическое влияние во время стационарного лечения ОИМ, и найдены предикторы критического превышения целевого диапазона. Предполагается, что клиническая неоднородность больных с сочетанной патологией, связанная с многообразием клинических вариантов СД2, ОИМ и наличием их осложнений, обуславливает необходимость дифференцированного подхода к управлению гликемией, что создает предпосылки к определению фенотипов пациентов, нуждающихся в различном подходе к управлению гликемией во время стационарного лечения.

Глава 4. Дифференцированный подход к управлению гликемией во время стационарного лечения острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа

Данные, описанные в этой главе, получены в ходе проспективной части исследования. Вмешательство в основной группе заключалось в дифференцированном подходе к управлению гликемией на основании определения одного из трех фенотипов пациентов, представленных на рисунке 4.1. Критерии распределения пациентов на фенотипы представлены во второй главе.



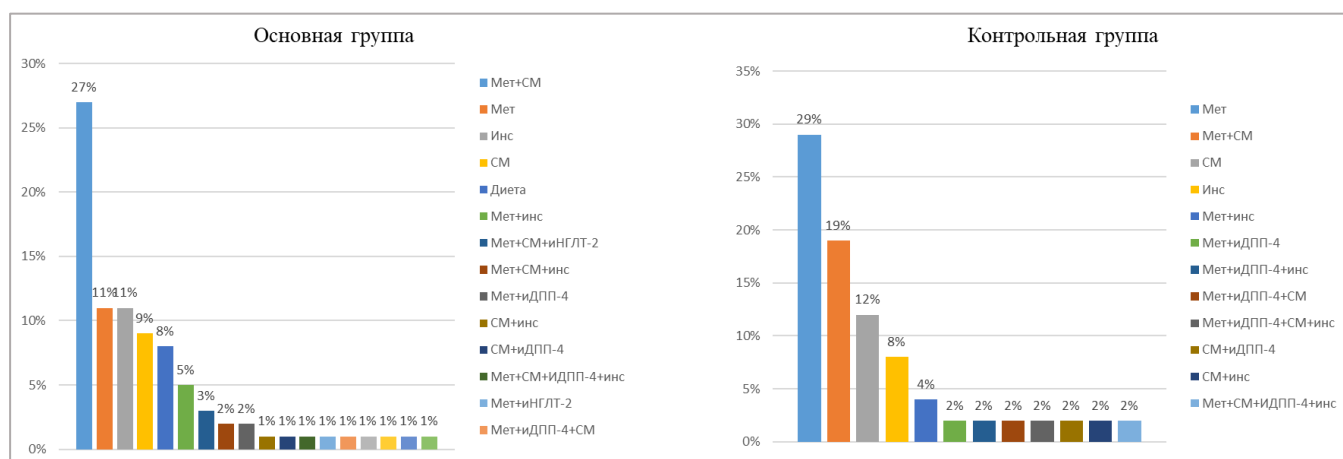
Примечание. ОН – острая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликированный гемоглобин, СД – сахарный диабет, ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты

Рисунок 4.1 – Критерии распределения на фенотипы больных СД2 основной группы во время госпитализации по поводу ОИМ

Как было представлено ранее (таблица 2.2), пациенты основной и контрольной групп не отличались по возрасту, гендерному составу, наличию в анамнезе предшествующего инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий, индексу массы тела. Все пациенты

обеих групп имели ОИМ с подъемом сегмента ST и подвергались ЧКВ, не отличались по уровню тропонина, исходному уровню креатинина, фракции выброса левого желудочка. Пациенты основной группы чаще имели кардиогенный шок. Медикаментозное лечение ОИМ в стационаре проводилось всем больным в соответствии с текущими клиническими рекомендациями (таблица 2.2).

Пациенты обеих групп не отличались также и с точки зрения СД2 (таблица 2.2): по стажу сахарного диабета, количеству случаев впервые выявленного СД2 во время текущей госпитализации, исходной компенсации по уровню гликированного гемоглобина, количеству пациентов, получавших ИТ до стационарного лечения. Суточная доза инсулина у пациентов основной и контрольной групп также не отличалась и составила 46 [30; 64] и 47 [30; 54] ЕД в сутки ($p = 0,899$, Mann-Whitney). Лечение СД2 на догоспитальном этапе достоверно не отличалось (таблица 2.2) и представлено на рисунке 4.2. Среди ТСП наиболее частым было применение метформина и производных СМ; в единичных случаях применялись препараты классов иДПП-4 и иНГЛТ-2 в различных комбинациях. В 3 случаях анамнез собрать не удалось по тяжести состояния пациента.



Примечание. Мет – метформин, СМ – сульфонилмочевина, Инс – инсулин, иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Рисунок 4.2 - Сахароснижающая терапия исходно до госпитализации в основной и контрольной группах

Медиана продолжительности госпитализации составила 10 [8; 12] дней.

4.1 Влияние дифференцированного подхода на гликемический контроль во время стационарного лечения ОИМ

Параметры гликемического контроля в основной и контрольной группах представлены в таблице 4.1. Можно отметить, что 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).

Таблица 4.1 - Параметры гликемического контроля в основной и контрольной группах за время стационарного лечения по поводу ОИМ

Параметр	Основная (n=102)	Контрольная (n=59)	p
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения	24 [16; 32]	18 [13; 23]	0,001***
Уровень гликемии при поступлении, ммоль/л	$13,8 \pm 5,2$	$13,4 \pm 4,6$	0,629*
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	$9,4 \pm 1,7$	$10,3 \pm 2,3$	0,006*
SD гликемии в течение госпитализации, ммоль/л	$2,99 \pm 1,2$	$3,1 \pm 1,3$	0,692*
CV, %	$31,3 \pm 9,3$	$29,9 \pm 10,4$	0,371*
hTIR, %	58 [53; 71]	46 [33; 63]	$< 0,001$ ***
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии $< 3,9$ ммоль/л, n (%)	9 (9 %)	7 (12 %)	0,534**

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

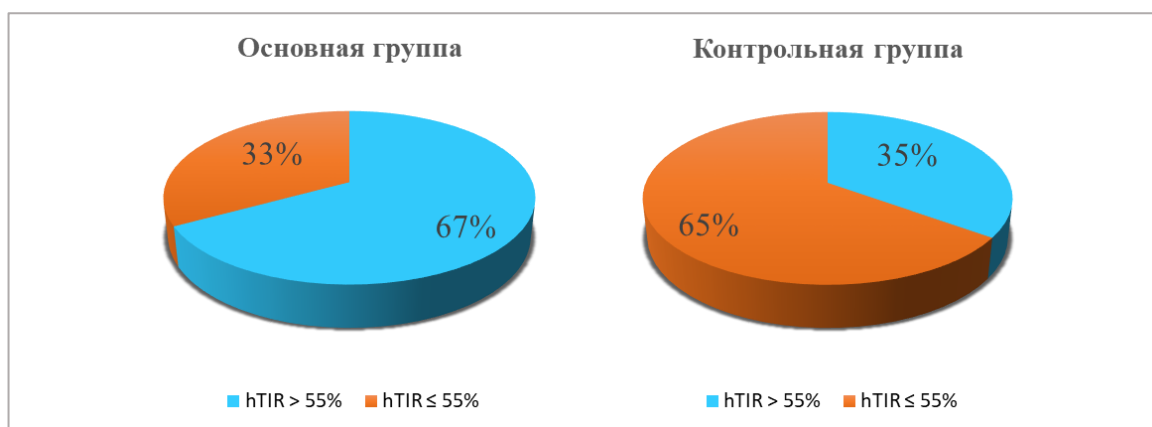


Рисунок 4.3 – Количество пациентов, достигших hTIR > 55% в основной и контрольной группах в течение стационарного этапа лечения ОИМ

4.2 Влияние дифференцированного подхода к управлению гликемией на прогноз пациентов с ОИМ

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. Другими причинами смерти являлись коронавирусная инфекция COVID-19 (4 случая), онкологические заболевания (2 случая), терминальная почечная недостаточность (1 случай), отек мозга (1 случай).

Параметры гликемического контроля для выживших и умерших пациентов представлены в таблице 4.2. Выжившие пациенты имели лучшие показатели гликемии и ВГ, достигали большего значения времени в целевом диапазоне во время стационарного лечения, причем различия статистически значимы как для сердечно-сосудистых исходов, так и в случаях смерти от всех причин.

Таблица 4.2 – Показатели гликемического контроля во время госпитализации в зависимости от исходов в течение года после выписки в общей когорте

Параметр	Выжившие пациенты	Умершие	p
1) Смерть от сердечно-сосудистых причин	(n=138)	(n=15)	

Средняя гликемия, ммоль/л	9,4 ± 1,7	12,1 ± 2,5	< 0,001*
SD гликемии, ммоль/л	2,9 ± 1,1	4,2 ± 1,5	< 0,001*
hTIR, %	57 [45; 71]	24 [8; 57]	< 0,001**
CV, %	29,9 ± 9	36,3 ± 14,2	0,014*
N пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)	12 (9 %)	3 (20 %)	0,258***
2) Смерть от всех причин	(n=138)	(n=23)	
Средняя гликемия, ммоль/л	9,4 ± 1,7	11,3 ± 2,4	< 0,001*
SD гликемии, ммоль/л	2,9 ± 1,1	4 ± 1,5	< 0,001*
hTIR, %	57 [45; 71]	54,5 [19; 63]	0,015**
CV, %	29,9 ± 9	36,1 ± 12,3	0,004*
N пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)	12 (9 %)	4 (17 %)	0,391***

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)

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 ≤ 55% - в 11 (15 %) случаях, $p = 0,015$ χ^2 Pearson. В результате однофакторного анализа было показано, при достижении hTIR > 55% риск наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после госпитализации снижается приблизительно в 3 раза: ОР 0,29 (95% ДИ 0,09 - 0,92), $p = 0,036$. Выявленная закономерность подтверждается результатами многофакторного анализа выживаемости в течение 12 месяцев после выписки, представленными в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Результаты многофакторного регрессионного анализа. Риск наступления сердечно-сосудистой смерти больных СД2 в течение 12 месяцев после ОИМ (модель пропорциональных рисков Cox, $p < 0,001$)

Параметр	ОР	95% ДИ ОР	p
Кардиогенный шок	5,78	1,8 – 18	0,002
ОЛЖН	4,56	1,3 – 16,5	0,021
ФВ ЛЖ < 40%	1,95	0,7 – 5,7	0,223
hTIR > 55 %	0,21	0,1 – 0,75	0,016
ОПП	3,51	1,1 – 10,9	0,031

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, hTIR – «hospital time in range», ОПП – острое повреждение почек

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). Кривые выживаемости двух групп пациентов представлены на рисунке 4.4.

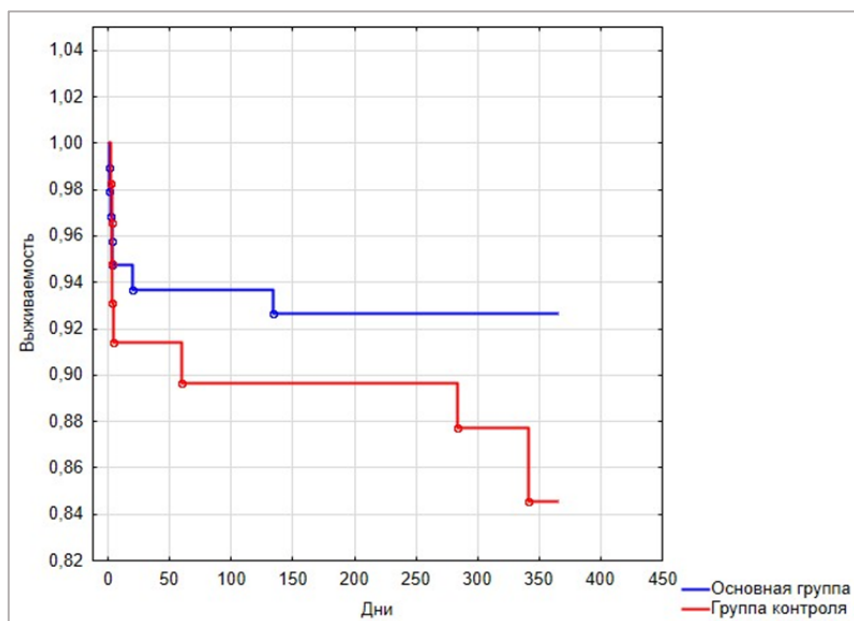


Рисунок 4.4– Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в течение года после госпитализации в основной и контрольной группах ($p=0,305$, Gehan's Wilcoxon test).

4.3 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. Сравнительная характеристика фенотипов основной группы представлена в таблице 4.4.

Таблица – 4.4 Сравнительная характеристика пациентов основной группы по фенотипам за время стационарного лечения по поводу ОИМ

Параметр	Фенотип 1 (n=22)	Фенотип 2 (n=54)	Фенотип 3 (n=26)
Возраст, годы	64 ± 9,6	64 ± 9	67 ± 9
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (18 %)	7 (13 %)	1 (4 %)
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (18 %)	8 (15 %)	6 (23 %)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (9 %)	8 (15 %)	4 (15 %)
ИМТ, кг/м ²	29,9 [27; 35]	30,4 [27,9; 35,7]	30,9 [29; 34,7]
Параметры гликемического контроля			
Длительность СД2, годы	10 [7; 11]	5 [0; 9]	6 [1; 10]
HbA1c, %	8,4 ± 1,9	8,5 ± 1,8	7,0 ± 0,7

Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л	13,1 ± 4,7	16,2 ± 5,0	9,3 ± 1,8
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	9,8 ± 1,4	9,9 ± 1,6	7,9 ± 0,98
SD гликемии в течение госпитализации, ммоль/л	3,2 ± 0,8	3,4 ± 1,3	1,9 ± 0,5
CV, %	33 ± 7	34 ± 9,5	23,7 ± 5,7
hTIR, %	55 [42; 63]	57 [48; 67]	72 [60; 84]
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)	6 (27 %)	3 (6 %)	0
Параметры ИМ			
ФВ ЛЖ, %	45,6 ± 9,2	44,2 ± 6,8	48 ± 8,6
Кровоток по TIMI < 3 баллов	0	6 (11 %)	0
Острая сердечная недостаточность (КШ, ОЛЖН)	0	17 (31 %)	0
рСКФ при поступлении, мл/мин	72 ± 26,9	64,7 ± 25	75,9 ± 16,7
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	28132 [4284; 50000]	45520 [21120; 50000]	17103 [4394; 41170]
NT-proBNP, пг/мл	691 [142; 1026]	624 [101; 1358]	295 [120; 415]
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	87,9 [72,5; 115]	87 [74,9; 125]	81,9 [69,2; 93,9]
Исходы в течение 12 месяцев			
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	2 (9 %)	7 (13 %)	0

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2 типа, HbA1c – гликированный гемоглобин, SD - standard deviation /стандартное отклонение, hTIR - «hospital time in range», время в целевом диапазоне в течение госпитализации, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ – фракция выброса левого желудочка, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (* - р приведено ниже в тексте)

1 и 2 фенотипы закономерно включает в себя наиболее тяжелых пациентов как с точки зрения ОИМ, так и по СД2. Эти пациенты характеризуются более высоким уровнем гликемии при поступлении, что включает в себя стрессовый компонент, являясь маркером тяжести ОИМ, а также средней гликемии, ее вариабельности (SD гликемии, CV%) в течение всей госпитализации в сравнении с пациентами, не получающими инсулинотерапию в стационаре.

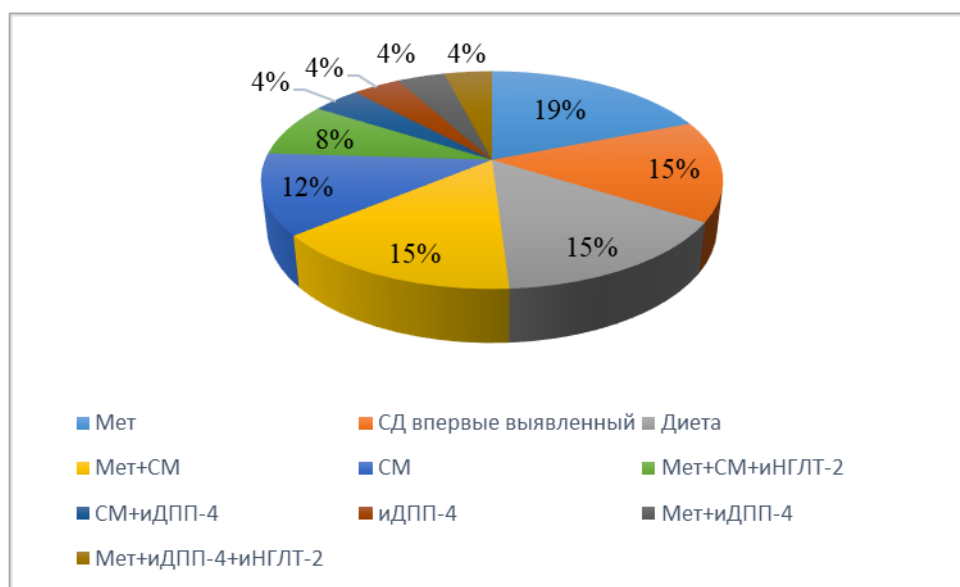
Больные 1 фенотипа имеют статистически значимо больший стаж СД2 по сравнению с больными 2 фенотипа: 10 [7; 11] против 5 [0; 9] лет ($p_{1-2} < 0,001$, Mann-Whitney); в 80 % случаев против 26 % имеют установленные осложнения СД2 ($p_{1-2} = 0,001$, χ^2 Pearson), чаще на фоне ИТ имели гипогликемии в течение стационарного этапа лечения ($p_{1-2} = 0,021$, 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).

Рассмотрим подгруппу больных 2 фенотипа, которые не применяли инсулин на догоспитальном этапе. 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). Таким образом, с одной стороны, высокая гипергликемия является одним из поводов для инициации ИТ, 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 ($8,5 \pm 1,8$ %). Таким образом, 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 ($p_{2-3} < 0,001$, t-test), средней гликемии в течение госпитализации ($p_{2-3} < 0,001$, t-test), более низкой вариабельностью гликемии ($p_{2-3} < 0,001$, t-test) и более высоким уровнем hTIR ($p_{2-3} = 0,008$, Mann-Whitney), а также исходно лучшим гликемическим контролем по уровню HbA1c по сравнению с пациентами 2-го фенотипа ($p_{2-3} = 0,002$, t-test). У 13 пациентов в течение госпитализации были единичные повышения гликемии выше 12,1 ммоль/л в течение суток, однако, все остальные значения гликемии не выходили за пределы целевого диапазона, и это не являлось основанием для перевода пациента в 2-ой фенотип и старта инсулинотерапии. Также у больных 3 фенотипа не зафиксировано ни одного случая гипогликемий ($< 3,9$ ммоль/л).

Лечение СД2 на догоспитальном этапе пациентов данного фенотипа представлено на рисунке 4.5.



Примечание. Мет – метформин, СД – сахарный диабет, СМ – сульфонилмочевина, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Рисунок 4.5 – Исходное лечение СД2 пациентов 3-го фенотипа

Больным третьего фенотипа назначались ТСП в различных комбинациях. При этом, исходя из полученного результата уровня гликированного гемоглобина и текущей гликемии, этим пациентам могла проводиться: 1) интенсификация ТСП: в 4 случаях был установлен диагноз впервые выявленного СД2 и начато лечение метформином (в одном случае в комбинации с препаратами СМ) с дальнейшими рекомендациями на амбулаторный этап. 4 пациента имели установленный диагноз СД2 без медикаментозной коррекции, им было назначено лечение ТСП (метформин в монотерапии или в комбинации с иНГЛТ-2). Для 3 больных проведена интенсификация исходного лечения добавлением препаратов класса иНГЛТ-2. В 1 случае пациенту добавлен к лечению метформин и увеличена доза препарата СМ. 2) В 2 случаях была проведена деинтенсификация терапии: смена глибенкламида на гликлазид с учетом сниженного уровня рСКФ; отмена метформина с учетом повышенного уровня ферментов печени > 3 референсных значений. 3) продолжение исходной терапии ТСП без изменений (12 человек).

Обратим внимание на 13 больных, которые исходно получали только метформин или не получали лечение до госпитализации. Эти пациенты поддерживали уровень целевой гликемии только на диете без терапевтического вмешательства под контролем (среднее значение гликемии $8,2 \pm 0,9$ ммоль/л). При оценке каждого случая показатели не выходили за пределы целевого диапазона, и через 48 часов после проведения ангиографии по данным лабораторного контроля далее пациентам возобновлялся или назначался метформин и, в некоторых случаях, иНГЛТ-2.

Также важно обратить внимание на то, что среди пациентов 3-го фенотипа не было зафиксировано летальных случаев. Эта группа больных имела неосложнённое течение ОИМ: по сравнению с пациентами 2 фенотипа достоверно более низкий уровень тропонина ($p_{2-3} = 0,008$, Mann-Whitney) и NT-proBNP ($p_{2-3} = 0,05$, Mann-Whitney), отсутствие синдрома no-reflow, более высокий уровень ФВ левого желудочка ($p_{2-3} = 0,028$, t-test), pСКФ ($p_{2-3} = 0,042$, t-test) по сравнению с пациентами 2-го фенотипа (таблица 4.4). Такие пациенты не требуют перевода на инсулинотерапию в стационаре во время лечения ОИМ и имеют наиболее благоприятный прогноз. Необоснованное переключение таких пациентов на инсулинотерапию во время госпитализации по поводу ОИМ способно повысить риски, не предоставляя пациентам дополнительных преимуществ ни с точки зрения контроля гликемии, ни в отношении прогноза.

4.4 Вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа во время стационарного лечения по поводу острого инфаркта миокарда

4.4.1 Прогностическое влияние ВГ на исходы при ОИМ

В предыдущей главе при сравнении показателей гликемического контроля выживших и умерших пациентов отмечаются статистически значимо более низкие параметры SD гликемии и CV, что представлено в таблице 4.2. Показателем низкой вариабельности гликемии считали $CV \leq 36\%$ в соответствии с рекомендациями международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне [51].

Среди пациентов с благоприятным исходом низкую ВГ, или $CV \leq 36\%$, во время госпитализации по поводу ОИМ имели 107 (78 %) против 11 (48 %) умерших, ($p = 0,009$, χ^2 Pearson).

При проведении многофакторного анализа показатель низкой ВГ ($CV \leq 36\%$) ассоциируется со снижением риска наступления сердечно-сосудистой смерти в течение года после выписки по поводу ОИМ (таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Результаты многофакторного регрессионного анализа наступления сердечно-сосудистой смерти больных СД2 и ОИМ в течение 12 месяцев (модель пропорциональных рисков Сох, $p < 0,001$)

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Возраст	1,06	0,99-1,13	0,055
КШ/ОЛЖН	6,99	2,15-22,8	0,001
ФВ ЛЖ $< 40\%$	1,19	0,4-3,8	0,769
$CV \leq 36\%$	0,29	0,09-0,89	0,030
ОПП	2,98	1,04-8,6	0,043

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, КШ – кардиогенный шок, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, CV – коэффициент вариации, ОПП – острое повреждение почек

При анализе прогноза кривые выживаемости статистически значимо расходятся как в общей когорте (рисунок 4.6.А, $p < 0,001$, Gehan-Wilcoxon test), так и только среди выписанных из стационара пациентов (рисунок 4.6.Б, $p = 0,008$, Gehan-Wilcoxon test).

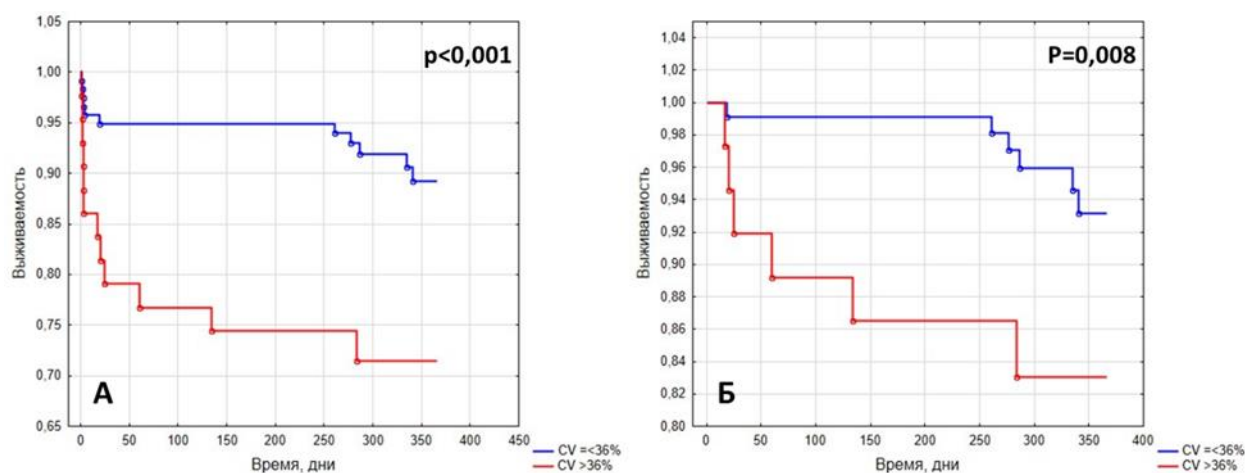


Рисунок 4.6 – Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в течение года после госпитализации в зависимости от вариабельности гликемии (CV, %) в стационаре: А – в общей когорте, ($p < 0,001$, Gehan-Wilcoxon test), Б – для выписанных пациентов ($p = 0,008$, Gehan-Wilcoxon test)

4.4.2 Влияние гипогликемии на течение и прогноз ОИМ

Гипогликемия (значение глюкозы $< 3,9$ ммоль/л) за время стационарного лечения была зафиксирована у 16 пациентов, при этом у 3 пациентов было по 2 случая за период госпитализации. Среди всех случаев гипогликемий 15 пациентов получали инсулинотерапию, 1 – препараты СМ.

При анализе влияния гипогликемии на тяжесть ОИМ (таблица 4.6) было выявлено следующее: у пациентов, имевших в течение госпитализации хотя бы один эпизод гипогликемии, чаще развивалось острое повреждение почек 6 (38 %) против 23 (16 %), $p = 0,026$, χ^2 Pearson. Эти больные были тяжелее с точки зрения ОИМ: на уровне тенденции имели выше уровень тропонинов, С-реактивного белка и NT-proBNP ($p = 0,042$), ниже фракцию выброса ЛЖ, и, как следствие, более длительную госпитализацию 14 [10; 16] против 10 [8; 12] дней, $p < 0,001$, Mann-Whitney.

Таблица 4.6 - Клиническая характеристика пациентов в исследовании с проведенным НМГ

Параметр	Пациенты, имевшие гипогликемию (n=16)	Пациенты без гипогликемии (n=145)	p
Возраст, годы	70 $\pm$ 9	65 $\pm$ 9	0,052*
ОЛЖН	2 (13 %)	14 (10 %)	0,718**
Кардиогенный шок	2 (13 %)	9 (6 %)	0,343**
ФВ, %	42 $\pm$ 8,4	46,1 $\pm$ 7,9	0,055*
СДЛА, мм рт ст	43,5 $\pm$ 18,6	39,7 $\pm$ 11,6	0,256*
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	49616 [27458; 50000]	32000 [13398; 50000]	0,21***
NT-proBNP, пг/мл	760 [534,8; 1978]	329 [91,9; 756]	0,042***
СРБ, г/л	88,6 [18,9; 126,9]	21,3 [9,6; 70,3]	0,071***
Уровень креатинина через 48 часов после ЧКВ, мкмоль/л	106 [86,5; 134,1]	86,7 [77,7; 110,6]	0,021***
HbA1c, %	8,9 $\pm$ 2,1	8,1 $\pm$ 1,7	0,167*
SD гликемии в течение госпитализации, ммоль/л	3,7 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 1,2	0,021*
CV, %	39,3 $\pm$ 5,7	29,8 $\pm$ 9,6	<0,001*
hTIR, %	44 [35; 57]	57 [45; 71]	0,022***

Примечание. ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФВ – фракция выброса, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, NT-proBNP – натрийуретический пептид, СРБ – С-реактивный белок, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, HbA1c – гликированный гемоглобин, SD - standard deviation /стандартное отклонение, CV – коэффициент вариации, hTIR - «hospital time in range», время в целевом диапазоне в течение госпитализации (* - t-тест, ** - χ^2 Pearson, *** - Mann-Whitney)

С точки зрения гликемического контроля эта группа больных характеризуется худшими показателями ВГ и более низким уровнем hTIR в течение стационарного этапа лечения (таблица 4.6).

Среди пациентов, умерших в стационаре, не было зафиксировано случаев гипогликемии (рисунок 4.7.А). Это обусловлено тем, что наиболее тяжелое течение ОИМ сопровождалось наличием стрессовой гипергликемии. Однако, при оценке отдаленного прогноза без учета случаев госпитальной летальности кривые выживаемости достоверно расходятся в зависимости от наличия гипогликемий в течение стационарного этапа лечения ОИМ в течение года после выписки (рисунок 4.7.Б).

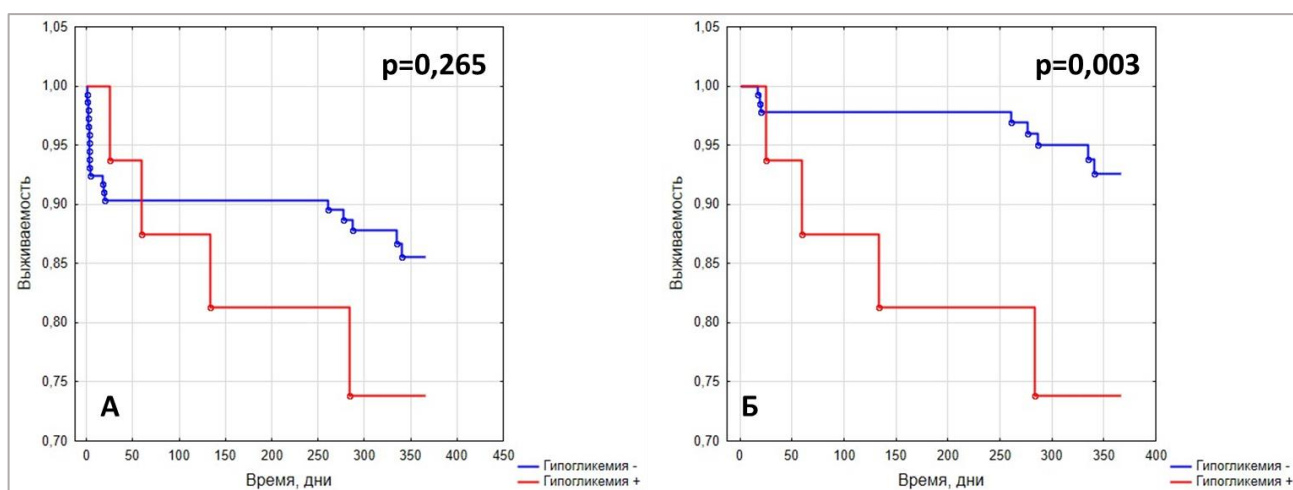


Рисунок 4.7 – Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в течение года после выписки в зависимости от наличия гипогликемии в течение госпитализации. А – с учетом умерших в стационаре ($p = 0,265$, Gehan's Wilcoxon test), Б – только выписанных пациентов ($p = 0,003$, Gehan's Wilcoxon test).

4.4.3 Применение систем НМГ у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ

Непрерывное флэш-мониторирование глюкозы (НМГ) было проведено 44 больным исследуемой когорты. Медиана времени мониторингирования составила 9 [8; 10] дней. Клиническая характеристика данной группы пациентов представлена в таблице 4.7. Медиана времени госпитализации составила 10 [9; 12] дней.

Таблица 4.7 - Клиническая характеристика пациентов в исследовании с проведенным НМГ

Характеристика		Значение
Количество пациентов		44
Возраст, годы		63 ± 9
Женщины, n (%)		23 (52 %)
Наличие ИМ в анамнезе, n (%)		8 (18 %)
Наличие ОНМК в анамнезе, n (%)		6 (14 %)
Максимальное значение тропонина I, пг/мл		26510 [4902; 50000]
ФВ, %		48 ± 8,2
Стаж СД2, годы		8 [4; 15]
HbA1c, %		8,5 ± 1,9
ИМТ, кг/м ²		30,1 [26,9; 34,7]
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	12 (27 %)
	Доза инсулина, ЕД	45 [25; 54]
	Метформин	28 (64 %)
	Препараты СМ	22 (50 %)
	иДПП-4	3 (7 %)
	иНГЛТ-2	3 (7 %)

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ – фракция выброса, 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

С целью оценки точности измерений было проведено сравнение уровней глюкозы, одномоментно определенных с помощью системы FreeStyle Libre и портативными глюкометрами Accu-Check Active и SD-Check Gold. Всего проведено 66 одномоментных измерений перед основными приемами пищи. Коэффициент корреляции портативных глюкометров между собой составил $r = 0,94$ ($p < 0,001$), коэффициент корреляции FreeStyle Libre с каждым из глюкометров составил $r = 0,88$ ($p < 0,001$), что представлено на рисунке 4.8.

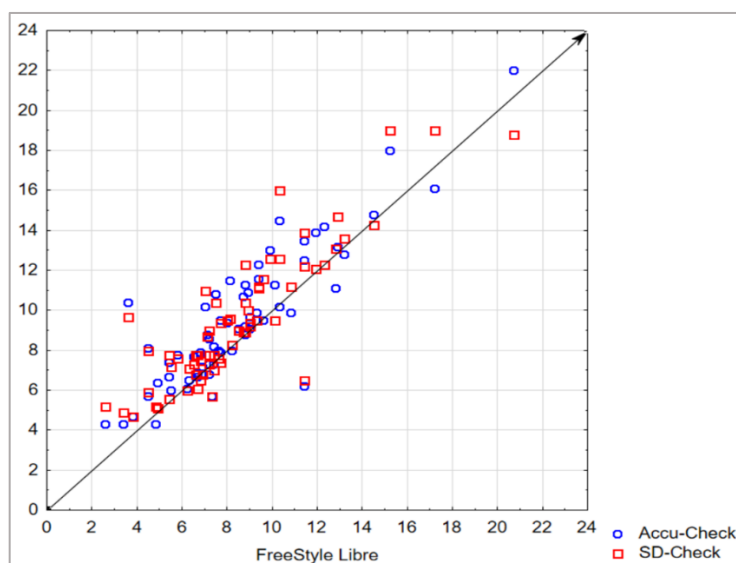


Рисунок 4.8 - Соответствие результатов, полученных в ходе НМГ, показаниям глюкометров

В структуре лечения СД2 исходно до госпитализации у данной подгруппы больных: монотерапию метформином получали 4 больных (9 %), комбинацию метформина и СМ – 19 (43 %), монотерапия производными СМ – 10 (23 %), терапию инсулином - 12 (27 %), из них в комбинации с ТСП – 6 (14 %); реже встречались следующие комбинации: метформин + СМ + иНГЛТ-2 – 2 (4 %), метформин + СМ + иДПП-4 – 1 (2 %), метформин + иНГЛТ-2 – 1 (2 %), монотерапия иДПП-4 – 2 (4 %) больных.

Данные различных параметров ВГ, полученные с помощью НМГ, представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Показатели ВГ у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ по результатам проведения НМГ (n=44)

Показатель	Значение
Mean, ммоль/л	9,6 ± 1,2
CV, %	32,5 ± 6,0
SD, ммоль/л	3,2 ± 1,0
CONGA, ммоль/л	6,8 ± 1,2
LI, (ммоль/л) ² /ч	8,5 ± 3,8
LBGI	2,2 [1,4; 3,9]
HBGI	7 [5,4; 9,2]
MAG, ммоль/л/ч	4,8 ± 0,9
N измерений	743 [638; 838]

Примечание. 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

Проведен анализ связи ВГ с особенностями проводимой сахароснижающей терапии в течение госпитализации. Выявлено, что пациенты имеют более высокие показатели вариабельности гликемии на фоне инсулинотерапии по сравнению с ТСП, в таблице 4.9 представлены данные НМГ.

Аналогичные результаты были получены в общей когорте пациентов. Отдельно были изучены показатели гликемии у 66 больных, получавших ТСП на догоспитальном этапе. Этим пациентам в стационаре сначала назначались инсулины (длительность ИТ составила 5 [3; 8] дней), а затем возобновлялась

терапия ТСП. После прекращения инсулинотерапии и возобновления ТСП наблюдаются статистически значимые изменения параметров гликемического контроля: снижается средняя гликемия $11,2 \pm 2,3$ vs $8,3 \pm 1,6$ ммоль/л ($p < 0,001$, t-test), снижается вариабельность гликемии SD $3,3 \pm 1,3$ vs $1,9 \pm 1,2$ ммоль/л, ($p < 0,001$, t-test) и возрастает hTIR 40 [32; 54] vs 71 [57; 86] %, ($p < 0,001$, Wilcoxon).

Таблица 4.9 – 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 вариальности, 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)

Исследованы показатели ВГ у больных, получавших различные ТСП. В таблице 4.10 представлены данные НМГ, можно отметить, что пациенты, получающие препараты сульфонилмочевина характеризуются статистически значимо более высокими показателями ВГ.

Таблица 4.10 – Показатели ВГ на фоне применение ТСП в зависимости от использования препаратов сульфонилмочевина (СМ)

Показатель	СМ + (n=26)	СМ - (n=18)	p
Mean, ммоль/л	$8,0 \pm 1,2$	$7,3 \pm 1,2$	0,164*
CV, %	$29,4 \pm 6,4$	$24,2 \pm 3,7$	0,019*
SD, ммоль/л	$2,3 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,4$	0,006*
CONGA, ммоль/л	$6,4 \pm 1,2$	$6,0 \pm 1,1$	0,450
LI, (ммоль/л) ² /ч	$7,8 \pm 3,6$	$4,5 \pm 1,7$	0,008*
LBGI	1,9 [1,1; 2,3]	1,3 [0,4; 2,6]	0,484**
HBGI	5,6 [3,3; 7,8]	3,6 [2,3; 4,8]	0,020**
MAG, ммоль/л/ч	$4,5 \pm 0,9$	$4,0 \pm 0,9$	0,096*

Примечание. СМ - сульфонилмочевина, Mean - средний уровень глюкозы, CV - коэффициент вариальности, 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, ** - Mann-Whitney)

В свою очередь, при добавлении к лечению препаратов метформина или класса иНГЛТ-2 отмечаются статистически значимое снижение параметров ВГ, что представлено в таблицах 4.11, 4.12.

Таблица 4.11 – Показатели ВГ на фоне применения ТСП в зависимости от добавления к лечению метформина

Показатель	Метформин – (n=33)	Метформин + (n=11)	p
Mean, ммоль/л	9,5±1,6	7,7±1,2	<0,01*
CV, %	31,2±9,8	28,3±7,3	0,2*
SD, ммоль/л	2,9±0,9	2,2±0,6	<0,01*
CONGA, ммоль/л	7,6±1,5	6,2±1,2	<0,01*
LI, (ммоль/л) ² /ч	10,6±5,9	6,7±3,7	<0,01*
LBGI	0,8 [0,2; 2,4]	1,9 [0,7; 3,1]	0,1**
HBGI	9,2 [6,7; 14,0]	4,9 [3,1; 7,1]	<0,01**
MAG, ммоль/л/ч	5,6±1,2	4,1±0,8	<0,01*

Примечание. Mean - средний уровень глюкозы, CV - коэффициент вариальности, 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, ** - Mann-Whitney)

Таблица 4.12 – Показатели ВГ на фоне применения ТСП в зависимости от добавления к лечению иНГЛТ-2

Показатель	иНГЛТ-2- (n=27)	иНГЛТ-2 + (n=17)	p
Mean, ммоль/л	9,6±1,5	7,8±1,2	0,04*
CV, %	30,9±8,2	27,6±7,5	<0,01*
SD, ммоль/л	2,9±0,7	2,1±0,6	<0,01*
CONGA, ммоль/л	7,8±1,5	6,2±1,2	<0,01*
LI, (ммоль/л) ² /ч	10,2±5,7	6,7±3,5	<0,01*
LBGI	1,8 [0,2; 3,5]	1,7 [0,7; 2,1]	0,6**
HBGI	10,2 [7,3; 14,0]	4,5 [2,9; 6,8]	<0,01**
MAG, ммоль/л/ч	5,3±1,1	4,3±0,9	<0,01*

Примечание. иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, Mean - средний уровень глюкозы, CV - коэффициент вариальности, 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, ** - Mann-Whitney)

4.4.4 Факторы, оказывающие влияние на ВГ во время стационарного лечения ОИМ

В исследовании были определены факторы, которые могут оказывать влияние на ВГ в течение госпитализации. Их можно подразделить на следующие группы:

1) Тяжесть ОИМ и наличие его осложнений

Показано, что высокая ВГ ассоциирована с осложненным течением ОИМ. При развитии КШ выявлялись достоверно более высокие значения параметров ВГ: CV больных с КШ составил $42,6 \pm 12,2$ против $29,9 \pm 8,9$ % у больных без КШ ($p < 0,001$, t-test). У больных с высокой ВГ ($CV > 36\%$) чаще развивался КШ: 7 (16 %) против 4 (3 %) больных с низкой ВГ, ($p = 0,004$, χ^2 Pearson). Также выявлена положительная корреляция между ВГ и первым значением гликемии при поступлении: $r = 0,5$, $p < 0,001$, Spearman. Как известно, первое значение гликемии при поступлении всегда включает в себя компонент стрессовой гипергликемии и отражает тяжесть ОИМ (у пациентов с КШ первое значение гликемии при поступлении составило $17,1 \pm 8,4$ против $13,4 \pm 4,6$ ммоль/л у больных с ОИМ без КШ, $p = 0,016$, t-test).

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. ВГ оказалась выше у больных с данным синдромом: CV $38,8 \pm 14,6$ 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. В исследовании больные с высокой ВГ характеризовались более высоким уровнем NT-proBNP ($r = 0,3$, $p = 0,029$, Spearman), который отражает степень напряжения миокарда и свидетельствует о формировании ХСН. Все вышеперечисленные факты позволяют рассматривать повышение ВГ в качестве маркера тяжести ОИМ и предиктора развивающейся ХСН.

2) Исходный гликемический контроль

Была 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.

3) Факторы текущего управления гликемией

Применение ИТ во время госпитализации сопровождается более высоким уровнем ВГ, что выявляется не только при сравнении больных на инсулинах с другими больными на ТСП, но и при сравнении параметров ВГ во время инсулинотерапии и после ее отмены на фоне возобновления ТСП. Таким образом, возникает противоречие – гипергликемия, с одной стороны, является поводом для инициации ИТ, но на фоне применения ТСП показатели гликемического контроля лучше. Таким образом, можно сформулировать гипотезу о том, что у больных СД2, ранее получавших ТСП, продолжительность терапии инсулинами во время стационарного лечения по поводу ОИМ должна быть минимально необходимой, и после устранения причин, ограничивающих назначение ТСП, целесообразно отменять ИТ и переводить пациента на ТСП.

В одном случае пациент, получавший ИТ исходно до госпитализации, был переведен на комбинацию ТСП при проведении НМГ с целью оптимизации лечения СД2.

Клинический пример. Пациент, 58 лет, поступил в стационар с ОИМ с подъемом сегмента ST, проведено стентирование правой коронарной артерии. Стаж СД2 7 лет. Год назад перенес коронавирусную инфекцию, когда была назначена инсулинотерапия. Лечение СД2 последние 12 месяцев: метформин 1000 мг в сутки, инсулин изофан человеческий генно-инженерный (Протафан) 14 ЕД перед завтраком, 12 ЕД в 21.00, инсулин растворимый человеческий генно-инженерный (Актрапид) – по 10 ЕД перед основными приёмами пищи. Глюкоза крови при поступлении – 13,3 ммоль/л. Уровень HbA1c – 7,42%, АЛТ – 37,9 ЕД/л, креатинин – 86,9 мкмоль/л. ИМТ 29,4 кг/м². Фракция выброса ЛЖ - 45 %. В стационаре проводилась ББИТ человеческими генно-инженерными инсулинами,

далее на 4 сутки к лечению был добавлен эмпаглифлозин, с 7 суток проведена отмена ИТ и перевод на комбинацию эмпаглифлозин 25 мг утром + метформин 2000 мг/сутки. После отмены ИТ и назначения ТСП у пациента снижается средняя гликемия 8,9 и 6,7 ммоль/л, вариабельность гликемии SD 2,6 и 1,2 ммоль/л, CV 29 и 18 %, возрастает hTIR 44 и 60 % соответственно.

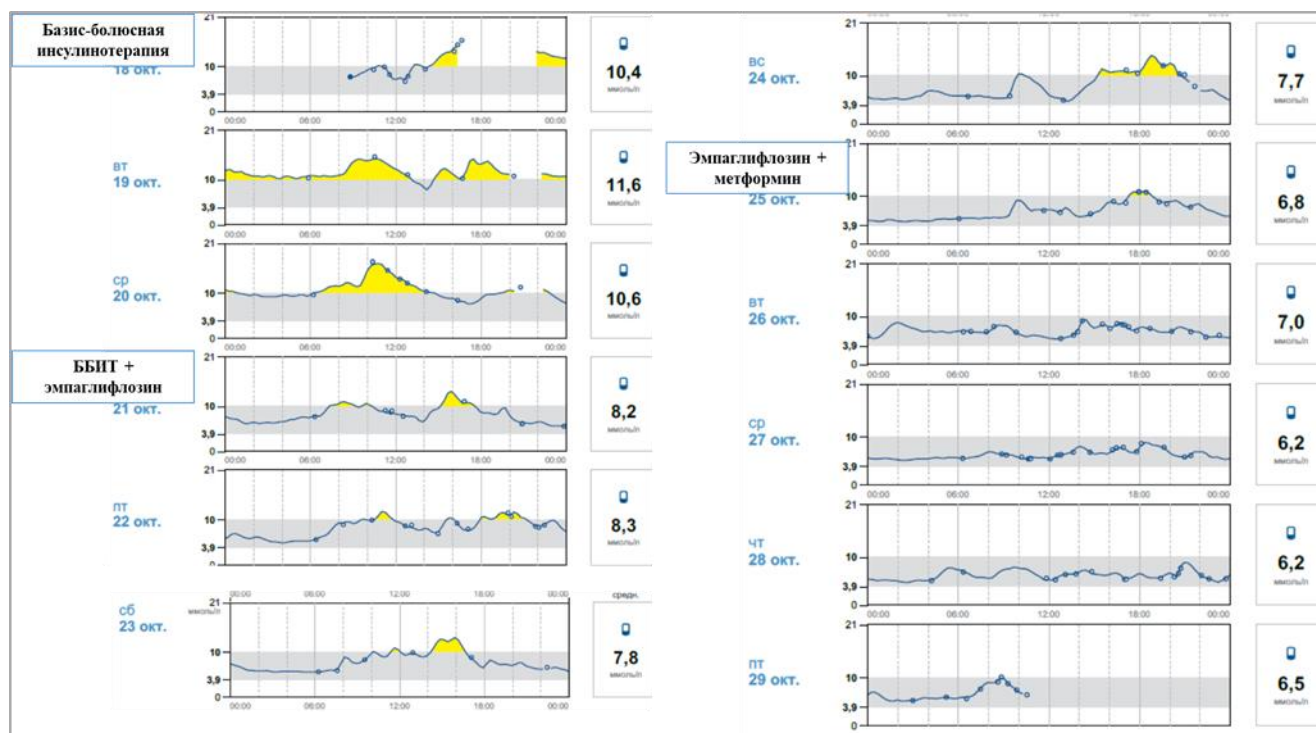


Рисунок 5.4 – Клинический пример проведения НМГ на фоне инсулинотерапии и применения ТСП во время стационарного лечения ОИМ

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

Несмотря на появление новых групп лекарственных препаратов и допустимую текущими клиническими рекомендациями вариативность сахароснижающей терапии СД2 метформин остается наиболее часто назначаемым ТСП. Поэтому, обсуждая вопрос оптимизации сахароснижающей терапии СД2 при ОИМ, нельзя обойти вопрос о возможности и безопасности применения метформина в данной клинической ситуации, тем более, что использование метформина при ОКС по-прежнему ограничено гипотетическими рисками, не имеющими фактического подтверждения.

Для выполнения поставленной в рамках исследования задачи необходимо оценить два аспекта:

- 1) безопасность отсутствия предварительной отмены метформина у больных СД2 при проведении ЧКВ;
- 2) безопасность раннего возобновления метформина больным СД2 через 48 часов после проведения ЧКВ.

Для каждой из задач исследуемая когорта (161 пациент) распределялась на 2 подгруппы: в первом случае критерием разделения был исходный прием метформина до госпитализации по поводу ОИМ; во втором – назначение метформина во время стационарного лечения пациенту с СД2 после проведения ЧКВ.

До госпитализации метформин принимали 89 пациентов, суточная доза препарата составила 1500 [1000; 2000] мг.

Таблица 4.13 - Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от приема метформина до стационарного лечения по поводу ОИМ

Параметр		Получали метформин до госпитализации (n=89)	Не получали метформин до госпитализации (n=72)	p
Возраст, годы		66 ± 8,5	66 ± 10	0,94*
Мужчины / женщины, n (%)		34 / 55 (38 %) / (62 %)	39 / 33 (54 %) / (46 %)	0,043**
ОЛЖН		11 (12 %)	5 (7 %)	0,25**
Кардиогенный шок		2 (2 %)	9 (13 %)	0,01**
Фибрилляция предсердий, n (%)		14 (16 %)	2 (3 %)	0,006**
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		11 (12 %)	15 (21 %)	0,15**
Длительность СД2, годы		8 [5; 11]	1 [0; 10]	<0,001***
HbA1c, %		7,96 ± 1,7	8,36 ± 1,8	0,26*
ИМТ, кг/м ²		30,7 [27,1; 35,5]	30,1 [28; 34,7]	0,99***
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	14 (16 %)	19 (26 %)	0,08**
	Доза инсулина, ЕД	36 [17; 51]	52 [36; 78]	0,04***
	Метформин	89 (100 %)	0	-
	Препараты СМ	47 (53 %)	20 (28 %)	0,01**
	иДПП-4	10 (11 %)	4 (6 %)	0,11**
	иНГЛТ-2	5 (6 %)	0	0,13**
Сахароснижающая терапия в течение госпитализации, n (%)	Инсулин	65 (73 %)	55 (76 %)	0,63**
	Метформин	67 (75 %)	32 (44 %)	<0,001**
	Препараты СМ	47 (53 %)	30 (42%)	0,16**
	иНГЛТ-2	26 (29 %)	25 (35 %)	0,46**
ФВ, %		46,3 ± 8,3	44,9 ± 7,7	0,28*

Гемоглобин, г/л	134 ± 15	134 ± 21	0,87*
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	10,5 [8,5; 12,4]	10,5 [8,9; 12,6]	0,93***
Глюкоза крови при поступлении, ммоль/л	13,5 ± 4,3	13,8 ± 5,8	0,75*
Билирубин общий, мкмоль/л	11 [8,9; 13,1]	11,6 [8,6; 17,8]	0,26***
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 ± 1,2	5 ± 1,4	0,46*
ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,9	3,4 ± 1,1	0,25*
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,5]	1,8 [1,3; 2,3]	0,46***
Кетоз, п (%)	40 (45 %)	33 (46 %)	0,85**
pH	7,40 [7,39; 7,42]	7,39 [7,35; 7,41]	0,08***
Лактат, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,8]	1,5 [1,2; 2,1]	0,5***
BE, ммоль/л	-0,8 [-2; 0,7]	-0,9 [-2,2; 1,1]	0,84***
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	33088 [15812; 50000]	33056 [6716; 50000]	0,63***
NT-proBNP, пг/мл	329 [69; 724]	460 [204; 994]	0,28***
АЛТ, Ед/л	29,7 [22,8; 44]	26,8 [19,4; 39,5]	0,08***
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л	81,8 [72,9; 102,5]	88,3 [77,6; 116,6]	0,09***
рСКФ при поступлении, мл/мин	70 ± 22,9	68,3 ± 24,7	0,66*
Уровень креатинина через 48 часов после ЧКВ, мкмоль/л	86,1 [77; 109,4]	97,7 [82,9; 121,8]	0,09***
рСКФ через 48 часов после ЧКВ, мл/мин	65,2 ± 20,4	63,7 ± 23,5	0,68*

Примечание. ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, 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, ФВ – фракция выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, BE – дефицит оснований, NT-proBNP – натрийуретический пептид, АЛТ – аланинаминотрансфераза, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (* – t-тест, ** – χ^2 Pearson, *** – Mann-Whitney)

Пациенты в зависимости от исходного приема метформина не отличались по возрасту (таблица 4.13), женщины принимали метформин до госпитализации чаще. У больных, исходно не получавших метформин, был меньше стаж СД2. Это можно объяснить тем, что треть из них (25 человек) имели впервые выявленный СД2. При этом отмечается тенденция к худшей компенсации СД2 по уровню гликированного гемоглобина. При анализе лечения эти больные чаще применяли инсулинотерапию до госпитализации, однако, суточная доза инсулина у них достоверно выше, чем при комбинации с метформином, что закономерно объясняется его основным механизмом действия – снижением инсулинорезистентности. Наиболее частую комбинацию среди ТСП в данной выборке составляют препараты сульфонилмочевины.

При сравнении лабораторных данных пациентов при поступлении в стационар достоверных различий в целом по группам не выявлено. Однако, обращает на себя внимание, что 22 больным, исходно получавшим метформин,

препарат не возобновлялся во время стационарного лечения. Причиной этому служили осложнённое течение ОИМ (7 пациентов), наличие повышенного лактата в анализе КЩС и длительно сохраняющегося кетоза в анализе мочи (5 пациентов), сопутствующая острая госпитальная инфекция COVID-19 (5 пациентов), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 3 референсных значений (2 пациента), а также низкий уровень рСКФ (2 пациента).

Оценка уровня креатинина проводилась при поступлении пациента в стационар и далее через 48 часов после проведения ЧКВ. Критериями острого повреждения почек (ОПП) считали абсолютное повышение креатинина > 44 мкмоль/л или $> 25\%$ от исходного значения. Уровень креатинина при поступлении не отличался. Из 89 пациентов, 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). Таким образом, 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, $p=0,691$.

Во время стационарного лечения решение о возобновлении приема метформина или его назначении впервые принималось с учетом следующих критериев: при отсутствии признаков острой сердечной и острой печеночной недостаточности, уровне рСКФ > 30 мл/мин, отсутствии кетоза в анализе мочи, нормальном значении лактата. При наличии у пациента ОПП метформин мог быть назначен позднее в случае нормализации уровня рСКФ в динамике. Оценка показателей кислотно-щелочного состояния крови (КЩС) и уровень лактата оценивались при поступлении и на третьи сутки после начала применения метформина.

4.5.1 Оценка безопасности назначения метформина во время стационарного лечения

В течение госпитализации метформин был назначен 99 больным (61 %) в суточной дозе 2000 [1000; 2000] мг, из них в 31 случае впервые. В этом случае

начальная доза составляла 500 мг 1-2 раза в сутки с рекомендациями по дальнейшей титрации дозы. Из 68 пациентов, у которых применение метформина было возобновлено, в 55 случаях использовалась доза, используемая до госпитализации, и в 13 случаях потребовалось увеличение дозы метформина до терапевтической. Медиана времени старта терапии метформином составила 5 [4; 7] сутки от момента поступления в стационар.

Таблица 4.14 – Сравнительная клиническая характеристика групп пациентов исследуемой когорты в зависимости от назначения метформина во время госпитализации по поводу ОИМ

Параметр		Получали метформин в стационаре (n=99)	Не получали метформин в стационаре (n=62)	p
Возраст, годы		64 ± 9	68 ± 9	0,005*
Мужчины / женщины, n (%)		49 / 50 (49 %) / (51 %)	24 / 38 (39 %) / (61 %)	0,18**
Острая сердечная недостаточность	ОЛЖН	4 (4 %)	12 (19 %)	0,002**
	Кардиогенный шок	2 (2 %)	9 (15 %)	0,002**
Фибрилляция предсердий, n (%)		11 (11 %)	5 (8 %)	0,53**
Предшествующий инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		13 (13 %)	13 (21 %)	0,19**
Длительность СД2, годы		7 [1; 10]	7 [0,1; 16]	0,51***
Впервые выявленный СД2, n (%)		16 (16 %)	9 (15 %)	0,71**
HbA1c, %		8,2 ± 1,8	7,9 ± 1,7	0,42*
ИМТ, кг/м ²		30,1 [27,4; 35]	31,2 [26,9; 35]	0,41***
Предшествующая сахароснижающая терапия, n (%)	Инсулин	19 (19 %)	14 (23 %)	0,510**
	Метформин	67 (68 %)	22 (37 %)	<0,001**
	Препараты СМ	40 (41 %)	27 (45 %)	0,29**
	иДПП-4	11 (11 %)	3 (6 %)	0,58**
	иНГЛТ-2	3 (3 %)	2 (4 %)	0,93**
Сахароснижающая терапия в течение госпитализации, n (%)	Инсулин	67 (68 %)	53 (85 %)	0,011**
	Метформин	99 (100 %)	0	
	Препараты СМ	52 (53 %)	25 (40%)	0,13**
	иНГЛТ-2	39 (39 %)	12 (19 %)	0,008**
ФВ, %		46,9 ± 7,7	43,7 ± 8,3	0,013*
Гемоглобин, г/л		136 ± 17	130 ± 19	0,02*
Лейкоциты, *10 ⁹ /л		10,5 [8,5; 12,3]	10,7 [9,1; 13,5]	0,32***
Билирубин общий, мкмоль/л		11,4 [8,6; 14,8]	11 [9,0; 16,2]	0,71***
Общий холестерин, ммоль/л		5 ± 1,5	4,9 ± 1,1	0,6*
ЛПНП, ммоль/л		3,3 ± 1,0	3,3 ± 0,8	0,94*
Триглицериды, ммоль/л		1,8 [1,4; 2,5]	1,7 [1,3; 2,5]	0,29***
Уровень креатинина при поступлении, мкмоль/л		81,9 [73,4; 100]	94,4 [77,3; 126]	0,039***
pСКФ при поступлении, мл/мин		72,4 ± 20,4	64,1 ± 27,5	0,035*
Уровень креатинина через 48 часов после ангиографии, мкмоль/л		86 [77,8; 105,8]	99,7 [81; 142,2]	0,021***

рСКФ через 48 часов после ангиографии, мл/мин	68,7 ± 17,9	57,7 ± 25,8	0,002*
ОПП, n (%)	13 (13 %)	16 (26 %)	0,035**
pH	7,40 [7,38; 7,42]	7,38 [7,34; 7,39]	0,039***
лактат, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,7]	1,5 [1,3; 2,5]	0,07***
BE, ммоль/л	-0,8 [-1,9; 0,8]	-2,2 [-3,3; 0,9]	0,13***
Максимальное значение тропонина I, пг/мл	29926 [12456; 50000]	45237 [20998; 50000]	0,12***
NT-proBNP, пг/мл	331 [92; 724]	551 [176; 1026]	0,07***
АЛТ, Ед/л	28,3 [21,2; 41,3]	27,3 [20,5; 44]	0,72***

Примечание. ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, 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, ФВ – фракция выброса, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОПП – острое повреждение почек, BE – дефицит оснований, NT-proBNP – натрийуретический пептид, АЛТ – аланинаминотрансфераза (* - t-тест, ** - χ^2 Pearson, *** - Mann-Whitney)

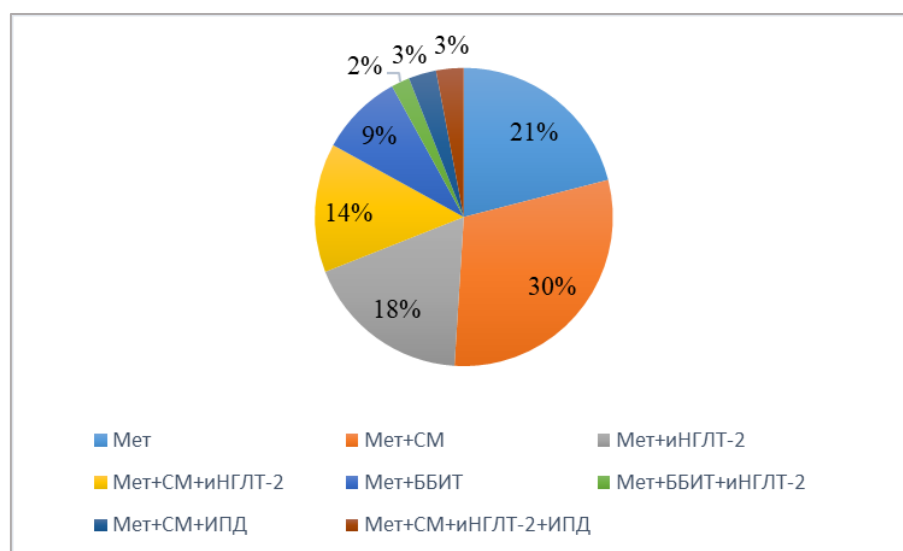
Назначение метформина пациентам во время стационарного лечения осуществлялось по клиническим показаниям при отсутствии острой сердечной недостаточности, острых и хронических нарушений функции печени и почек, что ограничивает применение метформина согласно инструкции к препарату, при отсутствии кетоза и нормальном уровне лактата. Таким образом, распределение больных в данные группы проводится не случайным образом, а на основании клинической ситуации, что и предопределяет различия в группах, представленных в таблице 6.2. Пациенты, которым не назначался метформин, были старше по возрасту и характеризовались более тяжелым течением ОИМ (чаще ОЛЖН и КШ, выше уровень тропонина I, ниже ФВ левого желудочка). Также ограничением для применения метформина являлось снижение функции почек. В частности, больные, не получавшие метформин в течение госпитализации, исходно имели более низкий уровень рСКФ и более частое развитие ОПП к третьим суткам от момента проведения СКГ. Это объясняет более частое назначение инсулинотерапии в стационаре в этой группе пациентов (таблица 4.14).

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.

4.5.2 Влияние метформина на гликемический контроль в течение госпитализации

Пациенты, которым был назначен метформин в стационаре, на догоспитальном этапе получали инсулинотерапию в 19 (19%) случаях, из них 13 вместе с метформином. В течение госпитализации метформин в исследуемой когорте назначался в различных комбинациях, что представлено на рисунке: в виде монотерапии 21 (21 %) пациенту, в комбинации с иНГЛТ-2 – 18 (18 %) больным, с препаратами СМ – 29 (30 %) пациентам, тройная комбинация метформин + СМ + иНГЛТ-2 применялась 14 (14 %) больным. В случае назначения ИТ метформин сочетался как с базис-болюсной инсулинотерапией (ББИТ) - 9 (9 %), ББИТ + метформин+ иНГЛТ-2 – 2 (2 %), так и инсулином продленного действия (ИПД): ИПД+ метформин + СМ – 3 (3 %), ИПД+ метформин + СМ+ иНГЛТ-2 – 3 (3 %). 22 больным применение метформина не было возобновлено.



Примечание. Мет – метформин, СМ – сульфонилмочевина, иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ББИТ - базис-болюсная инсулинотерапия, ИПД – инсулин продленного действия

Рисунок 4.9 – Применение комбинаций метформина в течение стационарного лечения

Применение метформина сопровождалось более качественным гликемическим контролем во время стационарного лечения по поводу ОИМ:

достоверно более низкими уровнями средней гликемии, её вариабельности, а также увеличением времени пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения, результаты представлены в таблице 4.15. Среди пациентов, получавших метформин, TIR > 55% достигли 61 (62 %) пациент против 28 (45 %) больных, которым он не назначался ($p = 0,042$, χ^2 Pearson). Количество случаев гипогликемии в группах достоверно не отличалось, из 16 случаев гипогликемии в 15 метформин комбинировался с ИТ и в 1 случае – с препаратом СМ. При этом из 89 больных, исходно получавших метформин до госпитализации, гипогликемии были зафиксированы у 6 больных (7 %), среди 72 пациентов, которые не принимали метформин до поступления в стационар, гипогликемии были у 10 (14 %), ($p = 0,32$, χ^2 Pearson).

Таблица 4.15 - Параметры гликемического контроля в группах в зависимости от назначения метформина в стационаре

Параметр	Получали метформин в стационаре (n=99)	Не получали метформин в стационаре (n=62)	p
Количество измерений гликемии на 1 пациента за время стационарного лечения	22 [15; 29]	18 [13; 29]	0,417***
Первое значение гликемии при поступлении, ммоль/л	13,8 ± 4,9	13,2 ± 5,3	0,455*
Средняя гликемия во время госпитализации, ммоль/л	9,3 ± 1,6	10,3 ± 2,3	0,002*
Вариабельность гликемии в течение госпитализации (SD), ммоль/л	2,87 ± 1,06	3,26 ± 1,8	0,049*
Доля измерений гликемии в диапазоне 6,1-10,0 ммоль/л во время госпитализации («hTIR»), %	58 [48; 72]	53 [33; 64]	0,003***
Количество пациентов, имеющих хотя бы 1 измерение гликемии < 3,9 ммоль/л, n (%)	9 (9 %)	7 (11 %)	0,603**

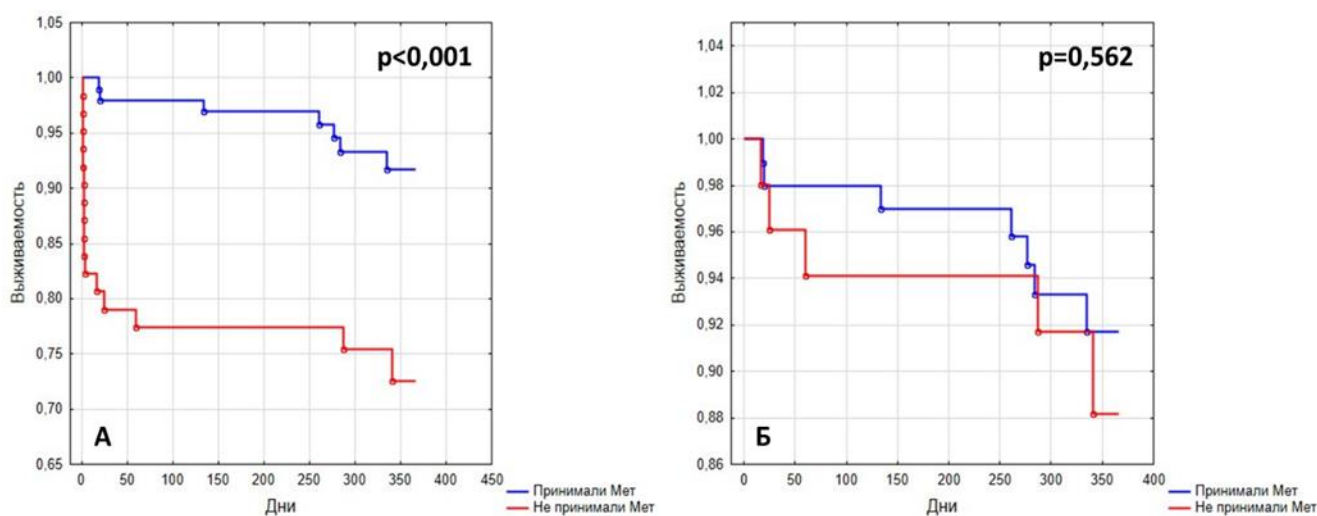
Примечание. SD - standard deviation /стандартное отклонение, hTIR - «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время госпитализации (* - t-тест, ** - χ^2 Pearson, *** - Mann-Whitney)

Большая часть пациентов имела признаки метаболического синдрома с наличием избыточной массы тела (медиана ИМТ – 30,1 кг/м²). 15% больных диагноз был выставлен впервые, что требует назначения метформина как препарата первой линии в лечении СД2. Как показывает проведённое исследование, добавление к терапии метформина приводило к улучшению показателей гликемии, в том числе увеличению доли измерений нахождения в

целевом диапазоне гликемии, что, в конечном счёте, ведёт к улучшению прогноза данной категории пациентов.

4.5.3 Оценка влияния применения метформина в стационаре на отдаленный прогноз

За 12 месяцев наблюдения в исследуемой когорте всего зафиксировано 23 летальных исхода, из них 7 (7 %) человек принимали метформин во время госпитализации, и 16 (26 %) человек не принимали, $p < 0,001$ (χ^2 , Pearson), что представлено на рисунке 4.10.А. Кривые выживаемости расходятся, в первую очередь, за счет 11 случаев госпитальной летальности, что объясняется тяжестью ОИМ, поэтому метформин этим пациентам закономерно не назначался. 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 4.10.Б.



Примечание. Мет – метформин

Рисунок 4.10 – 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).

Таким образом, важно отметить, что даже без учета случаев смерти в стационаре раннее назначение метформина в острой фазе инфаркта миокарда не сопровождается ухудшением прогноза пациентов в течение 12 месяцев. Это

подтверждает безопасность применения метформина у пациентов с СД2 во время госпитализации по поводу ОИМ.

4.6 Резюме

В проспективной части исследования подтверждается значение гликемического контроля во время стационарного лечения по поводу ОИМ и его влияние не только на исход стационарного лечения, но и на прогноз в течение первого года после выписки. Больные со смертельным исходом в течение года после выписки по сравнению с выжившими пациентами характеризовались достоверно более высокой средней гликемией, показателями ВГ, и более низким значением hTIR во время госпитализации. Важно отметить, что ассоциация между показателями гликемического контроля и прогнозом выявлена в когорте больных, подвергнутых ЧКВ.

Дифференцированный подход к управлению гликемией приводит к улучшению показателей гликемического контроля в стационаре (более низкая средняя гликемия в течение госпитализации, достоверно более высокое значение hTIR в основной группе по сравнению с традиционным ведением больных в группе контроля и сопровождается тенденцией к снижению сердечно-сосудистой смертности в течение 12 месяцев после госпитализации по поводу ОИМ. Около 25 % больных, госпитализируемых в стационар по поводу ОИМ, не нуждается в инициации ИТ и характеризуется лучшими показателями различных параметров гликемии и наиболее благоприятным прогнозом.

В данной главе подтверждается важное клиническое значение параметров ВГ в течение стационарного этапа лечения ОИМ у больных СД2. Выявлена ассоциация между параметрами ВГ во время госпитализации и частотой наступления смерти в течение года после выписки, причем ВГ ассоциируется как с риском сердечно-сосудистой смерти, так и с риском смерти от всех причин. Были определены факторы, которые могут оказать влияние на параметры ВГ в течение госпитализации. Определена связь высокой ВГ с осложненным течением ОИМ, развитием синдрома «no-reflow». Поэтому ВГ можно считать важнейшей

характеристикой дисгликемии, определяющей тяжесть течения кардиоваскулярной патологии у больных СД2. Показано значение применения систем НМГ в режиме реального времени во время стационарного лечения по поводу ОИМ как удобного в использовании инструмента гликемического контроля. Показано, что применение генно-инженерных человеческих инсулинов сопровождается повышенными показателями ВГ в сравнении с ТСП. Среди ТСП наибольшее влияние на параметры ВГ оказывают препараты класса СМ.

В данной главе также обсуждался вопрос безопасности применения метформина у больных СД2 во время стационарного лечения ОИМ. Проведение чрескожного коронарного вмешательства у больных СД2, исходно получающих регулярную терапию метформином, не сопровождается повышением риска развития острого повреждения почек. Подтверждена безопасность проведения ангиографии на фоне непрерывного применения метформина. Применение метформина до госпитализации не сопровождалось увеличением риска развития ОПП после проведения селективной коронарографии. Назначение метформина на 3-7 сутки после ангиографии, не сопровождается повышением лактата и клинически значимыми отклонениями показателей КЩС. Применение метформина во время стационарного лечения ОИМ у больных СД2 ассоциируется с более качественным гликемическим контролем – достоверно более низкими уровнями средней гликемии, её вариабельности, а также увеличением времени пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения (hTIR). Применение метформина не приводит к ухудшению как краткосрочного, так и долгосрочного прогноза в течение года после выписки из стационара.

Глава 5. Обсуждение и обобщение

Проведенное исследование подтвердило наличие ассоциации между уровнем гликемии во время госпитализации по поводу ОИМ у больных СД2 и прогнозом в течение года. Установлено влияние не только самого факта наличия гипергликемии в течение госпитализации, а времени нахождения в целевом диапазоне гликемии как важного параметра с точки зрения прогноза пациентов. Был определен минимально необходимый процент времени hTIR, который составил $> 55 \%$, что было подтверждено как результатами ретроспективной, так и проспективной частей исследования. Влияние hTIR подтверждается не только в общей когорте пациентов, но и даже в подгруппе с проведенным ЧКВ, что само по себе является сильнейшим фактором, оказывающим влияние на прогноз.

В главе 4 по результатам проспективного исследования подтвердилась ассоциация между параметрами гликемического контроля в течение госпитализации по поводу ОИМ и прогнозом в течение 1 года после выписки. Пациенты со смертельным исходом в течение 12 месяцев по сравнению с выжившими пациентами характеризовались достоверно более высокой средней гликемией, более высокими параметрами ВГ и более низким значением hTIR.

В контексте обсуждения гликемии у больных ОИМ всегда стоит вопрос – гипергликемия - это маркер тяжести ОИМ или дополнительный механизм повреждения, обуславливающий неблагоприятное течение? С одной стороны, по результатам проспективной части исследования неблагоприятный исход в течение 12 месяцев был ассоциирован с более низким временем пребывания в целевом диапазоне гликемии во время стационарного лечения. С другой стороны, умершие в течение года пациенты закономерно характеризовались более тяжелым течением ОИМ, в частности у этих больных имелся более высокий уровень сердечного тропонина I по сравнению с выжившими: 50000 [32000; 50000] vs 30030 [11296; 50000] пг/мл ($p = 0,010$, Mann-Whitney) и более низкий уровень ФВ левого желудочка: 40 [33; 43] vs 46 [41; 52] %, $p < 0,001$ (Mann-Whitney). Чтобы оценить независимое влияние гипергликемии на исходы после ОИМ, для этого необходимо

рассмотреть подгруппу из 81 пациента с уровнем тропонина I более 30000 пг/мл, из них 13 больных со смертельным исходом от сердечно-сосудистых причин и 68 выживших. Уровень тропонина у умерших и выживших больных достоверно не отличался: медиана составила 50000 пг/мл в обеих группах, $p = 0,985$, Mann-Whitney, то есть можно считать, что больные с различным исходом в течение 12 месяцев не отличались по исходной тяжести ОИМ. Что же касается параметров гликемии, то так же, как и в общей выборке, умершие достоверно отличались от выживших по средней гликемии $11,6 \pm 2,9$ против $9,7 \pm 1,7$ ммоль/л ($p = 0,002$, t-test), вариабельности гликемии (SD гликемии $3,9 \pm 1,3$ против $3,0 \pm 1,1$ ммоль/л, $p = 0,013$, t-test, CV $36 \pm 12,2$ против $30,9 \pm 8,8$ % t-test), и времени пребывания в целевом диапазоне (hTIR 33 [17; 57] vs 55 [40; 67] %, $p = 0,040$, Mann-Whitney). Таким образом, имеется подтверждение самостоятельного значения гипергликемии во время стационарного лечения по поводу ОИМ в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 12 месяцев, не зависящего от объема поврежденного миокарда.

С другой стороны, на всех этапах исследования подтверждается, что пациенты с неблагоприятным исходом и осложненным течением ОИМ будут иметь худшие показатели гликемического контроля, так как в этом момент включаются механизмы стрессового повышения глюкозы крови в ответ на критическую ситуацию.

Очевидно, с учетом патогенетического значения параметров дисгликемии необходимо качественно влиять на гликемический контроль в течение стационарного этапа ОИМ. Таким образом, при оценке совокупности факторов, способных оказать влияние на исход или гликемический контроль, что освещается в 3 главе, был разработан дифференцированный структурированный подход, основанный на определении фенотипа пациента с учетом клинической неоднородности обеих изучаемых патологий: и сахарного диабета, и острого инфаркта миокарда. Требовалось ответить на два основных вопроса: 1) возможно ли улучшение гликемического контроля в течение стационарного этапа с

применением данного подхода и 2) может ли дифференцированный подход существенно повлиять на прогноз этих пациентов.

При анализе кривых выживаемости основной и контрольной групп статистически значимых различий не получено. Это логично объяснить тем, что пациенты обеих групп получали лечение согласно клиническим рекомендациям в полном объеме. Однако, в проведенном исследовании выявляется тенденция к меньшей частоте наступления сердечно-сосудистой смерти в основной группе проспективного этапа в течение 12 месяцев после выписки из стационара, и стоит также отметить, что у больных основной группы осложненное течение ОИМ (в виде кардиогенного шока) достоверно встречалось чаще (таблица 2.2). Расчет размера выборки показывает, что для подтверждения достоверности различий выживаемости при достигнутых частотах наступления смертельного исхода (при целевой мощности исследования 0,8) потребуются включение большего количества пациентов (около 300 человек) в каждую из групп сравнения, что следует учесть при планировании проспективных исследований в дальнейшем.

Может возникнуть вопрос, каким образом качество контроля гликемии во время стационарного лечения – в общем-то непродолжительного временного отрезка, детерминирует прогноз как минимум в течение целого года после ОИМ. Имеется два рациональных объяснения данного феномена. Во-первых, первые дни после развития ОИМ и реперфузионной терапии не являются «рядовыми» днями жизни больного СД2. В миокарде происходит острый воспалительный процесс – выработка хемокинов, хемотаксис нейтрофилов, активация моноцитов/макрофагов, выработка цитокинов, образование дендритных клеток, фагоцитоз, апоптоз миоцитов – именно в острую фазу инфаркта миокарда создаются предпосылки для развития дезадаптивного постинфарктного ремоделирования левого желудочка. Течение этих воспалительных и репаративных процессов не может не затрагиваться гипергликемией через такие хорошо изученные и типичные для данного метаболического нарушения механизмы как оксидативный стресс, гликирование белковых молекул и индукция апоптоза. Во-

вторых, можно предположить, что качество гликемического контроля во время госпитализации является маркером качества контроля гликемии после выписки. Если не удастся добиться приемлемого значения TIR в стационаре, где имеется достаточное медицинское сопровождение (эндокринолог, средства контроля уровня гликемии, широкая линейка сахароснижающих препаратов, обученный персонал), то сомнительно, что пациенту удастся удовлетворительно контролировать гликемию в амбулаторных условиях, когда доступность медицинского сопровождения ограничена.

Пациенты основной и контрольной групп не отличались по основным параметрам (по возрасту, полу, стажу СД2, исходному уровню гликированного гемоглобина), что представлено в таблице 2.2. При условном разделении пациентов контрольной группы на фенотипы 11 (19 %) соответствовали 1 фенотипу, 28 (47 %) - второму, 20 (34 %) – третьему ($p = 0,521$, χ^2 Pearson). Можно заметить, что частота использования инсулина в основной и контрольной группах не отличалась. За счет чего же достигнуто различие в показателях гликемического контроля? В группе контроля в 17% случаев пациенты получали сахароснижающую терапию, отличающуюся от правил, используемых при лечении в группе вмешательства. Из них в 2 случаях инсулин не назначался при наличии формальных показаний; 6 пациентам, которых можно было бы отнести к 3 фенотипу, была инициирована инсулинотерапия в течение госпитализации; двое больных, исходно не получавших инсулины, не были переведены на ТСП. Также бросается на себя внимание статистически значимо более частое назначение ТСП, в особенности обладающих кардиопротективными эффектами - класса иНГЛТ-2 [134] и метформина [32], что представлено в таблице 2.2. При анализе контрольной группы было установлено, что 14 больных (24 %) также не получали ИТ в стационаре. Однако, наличие четкого структурированного подхода позволит выделять таких пациентов из общего потока не интуитивно, а опираясь на фиксированные критерии, что поможет облегчить задачу практикующему врачу.

Применение дифференцированного подхода к управлению гликемией приводит к улучшению показателей гликемического контроля в стационаре (достоверно более высокое значение hTIR в основной группе по сравнению с традиционным ведением больных в группе контроля). Вариабельность гликемии SD достоверно не отличается и составляет в основной и контрольной группах $2,99 \pm 1,2$ vs $3,1 \pm 1,3$ ммоль/л соответственно ($p = 0,692$), равно как и нет достоверных отличий по CV. При этом амплитуда колебаний соответствует целевому гликемическому профилю пациентов с сахарным диабетом ($SD < 4$ ммоль/л, $CV \leq 36 \%$) [10].

Дифференцированный подход позволил также выделить наиболее благоприятный фенотип пациентов, не требующих перевода на инсулинотерапию в течение стационарного этапа лечения. Важно отметить, что это довольно существенная группа больных – около четверти всех госпитализированных с ОИМ. Важным аспектом необоснованного назначения инсулинотерапии у больных СД2 является потенциальная возможность развития гипогликемии и повышения параметров ВГ на фоне ИТ в течение госпитализации, что в перспективе приведет к ухудшению отдаленного прогноза этих пациентов (параграф 4.4).

Глава 4 также посвящена вопросам изучения влияния вариабельности гликемии на течение ОИМ во время госпитализации. Было показано, что ВГ имеет влияние на прогноз и достоверно снижает риск наступления сердечно-сосудистой смерти в течение 12 после выписки. Обращает на себя внимание, что кривые выживаемости достоверно расходятся без учета госпитальной летальности (рисунок 4.6.Б), что говорит в пользу патогенетического значения ВГ. Таким образом, ВГ при ОИМ являются взаимноотягощающими факторами: с одной стороны, в течение стационарного этапа выявляются более высокие показатели ВГ у пациентов с осложненным течением ОИМ, но и сама высокая ВГ влияет, в свою очередь, на прогноз этих больных. Следовательно, ВГ является параметром, который нужно контролировать и которым нужно управлять в течение госпитализации с целью улучшения прогноза.

С этой целью был произведен поиск факторов, которые потенциально могут оказывать влияние на ВГ в течение госпитального этапа лечения пациентов с СД2. Часть из них являются немодифицируемыми, то есть, никак невозможно повлиять на тяжесть ОИМ, на исходное лечение сахарного диабета до поступления в стационар.

Однако, важным аспектом является фактор гликемического контроля в течение госпитализации. Инсулинотерапия является неотъемлемым методом лечения СД2. В непрофильных стационарах на сегодняшний день доступны, как правило, только человеческие генно-инженерные инсулины. С целью улучшения показателей ВГ, с одной стороны, возможно использование альтернативных вариантов введения инсулина в виде НВИИ или помповой инсулинотерапии, что трудно выполнимо в рамках кардиологического отделения и требует частого контроля и непрерывного наблюдения врача-эндокринолога, и, с другой стороны, возможно рассмотреть вопрос оснащения стационаров аналогами инсулинов человека, которые в сравнении с генно-инженерными человеческими инсулинами имеют лучшие показатели ВГ [52]. При анализе параметров ВГ было показано, что при выборе ТСП стоит отдавать предпочтение современным классам сахароснижающих препаратов, обладающих меньшим влиянием на параметры ВГ, таким как метформин и иНГЛТ-2, которые статистически значимо чаще применялись в основной группе в сравнении с группой контроля (таблица 2.2).

Проведенное исследование демонстрирует возможности использования современных систем НМГ в режиме реального времени во время стационарного лечения по поводу ОИМ. Использование одного сенсора (до 14 дней) полностью может покрыть продолжительность госпитализации. Показания, полученные в ходе НМГ, оказались сопоставимы с показаниями глюкометров с очень высокой корреляцией (рисунок 4.8), что позволяет доверять точности измерений прибора. Применение НМГ хорошо переносится пациентом в виду отсутствия многочисленных проколов кожи, снижает нагрузку на средний медицинский персонал и предоставляет врачу информацию не только о текущем значении глюкозы, но и расширенные данные о ВГ, что помогает в коррекции проводимой

терапии. В одном наблюдении у пациентки с кардиогенным шоком, обусловленным внутренним разрывом миокарда, значения глюкозы в интерстициальной жидкости, определенные с помощью НМГ, оказались неприемлемо ниже уровня гликемии по данным глюкометра, таким образом, в условиях шока метод оказался неприменим.

В параграфе 4.5 обсуждается вопрос возможности применения метформина при ОИМ. В исследовании подтверждается безопасность проведения СКГ на фоне непрерывного применения метформина. Рекомендация отменять метформин за 48 часов до планового введения рентгеноконтрастных препаратов основана на опасении потенцирования и повышения риска развития КИН [116]. По очевидным причинам при ОИМ с подъемом сегмента ST заранее прекратить прием метформина перед проведением селективной коронарографии невозможно. Также проведенное исследование демонстрирует, что применение метформина до госпитализации не сопровождается повышением уровня лактата и клинически значимыми изменениями рН и ВЕ, увеличением риска развития ОПП после проведения СКГ: ОР 0,85 (0,37-1,96), $p=0,691$. Полученный результат согласуется с результатами исследований других авторов [144].

Важным аспектом в пользу добавления метформина к лечению у данной категории пациентов является факт, что применение метформина приводит к улучшению параметров гликемического контроля во время стационарного лечения (таблица 4.15), при условии, что исходно подгруппы пациентов в зависимости от назначения метформина в стационаре качественно не отличаются по исходным параметрам СД2, таким как: стаж СД2, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), предшествующая госпитализации терапия СД2 (таблица 4.14), уровень гликемии при поступлении. Более благоприятный гликемический профиль пациента, в свою очередь, повлияет на улучшение прогноза.

Также применение метформина ассоциировалось с более низкой частотой смертельных исходов в течение года после выписки из стационара (рисунок 4.10.А). Это перекликается с данными регистрового исследования, показавшего, что применение метформина снижает риск смерти от любых причин у пациентов с

ОКС: ОР 0.50, 95% ДИ (0.26–0.95), $p=0,035$ [101]. Важно отметить, что в данном исследовании такой результат получен за счет более тяжелого течения ОИМ у пациентов, не получавших по этой причине метформин в течение стационарного лечения, и, как следствие, более высокой частоты летальных исходов во время госпитализации в этой группе. Однако, даже без учета летальных исходов в стационаре раннее назначение метформина при ОИМ не сопровождалось ухудшением прогноза пациентов в течение 12 месяцев (рисунок 4.10.Б). Таким образом, проведенное исследование показывает безопасность применения метформина у пациентов с СД2 во время госпитализации по поводу ОИМ.

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 инсулиноterapia, 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 инсулиноterapia 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 инсулиноterapia в течение всего стационарного лечения. Пациентам со вторым фенотипом применяется инсулиноterapia 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 инсулиноterapia 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 преобладающих причин, лимитирующих назначение таблетированных сахароснижающих препаратов (купирование острой сердечной недостаточности, достижение допустимых значений СКФ и т.п.), целесообразно в кратчайшие сроки отменять инсулиноterapia 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 сокращений

- АБ** – атеросклеротическая бляшка
- АДП** – антидиабетические препараты
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- ББИТ** – базис-болюсная инсулинотерапия
- ВГ** – вариабельность гликемии
- ДИ** – доверительный интервал
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- иДПП -4** – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- иНГЛТ-2** – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа
- ИМТ** – индекс массы тела
- ИПД** – инсулин продленного действия
- ИТ** - инсулинотерапия
- КДО** – конечно-диастолический объем
- КИН** – контраст-индуцированная нефропатия
- КШ** – кардиогенный шок
- ЛЖ** – левый желудочек
- ЛП** – левое предсердие
- МАУ** – микроальбуминурия

НВИИ – непрерывная внутривенная инфузия инсулина

НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

ОР – отношение рисков

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ТСП – таблетированные сахароснижающие препараты

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКГ – селективная коронарография

СМ – сульфонилмочевина

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО-КГ – ЭХО-кардиография

AUC – площадь под ROC-кривой

BE - избыток оснований (base excess)

CONGA - Continuous Overlapping Net Glycemic Action, 2-часовой индекс длительного повышения гликемии

CV - Coefficient of Variation, коэффициент вариации

HbA1c – гликированный гемоглобин

HBGI - High Blood Glucose Index, индекс риска гипергликемии

hTIR – «hospital time in range», время в целевом диапазоне во время стационарного лечения

LBGI - Low Blood Glucose Index, индекс риска гипогликемии

LI - Lability Index, индекс лабильности

MAG - Mean Absolute Glucose rate of change, скорость изменений уровня глюкозы

MAGE - mean amplitude of glycemic excursions (средняя амплитуда гликемического размаха)

NT-proBNP - N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

pH– отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов (potentia hydrogeni)

ROC-анализ – статистический анализ с применением кривых ошибок (от *receiver operating characteristic*)

SD - standard deviation, стандартное отклонение от средней гликемии

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Клинические рекомендации. – 2021. – № 21(S1). – 232 с.
2. Аметов, А. С. Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решения / А. С. Аметов, Я. В. Пуговкина, Н. А. Черникова // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 98-105.
3. Бабенко, А. Ю. Метформин при предиабете: ключевые механизмы профилактики диабета и кардиометаболических рисков / А. Ю. Бабенко // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 10. – С. 96-103
4. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания / Е. В. Бирюкова, И. А. Морозова, Л. А. Капустина // Поликлиника. – 2020. – № 5. – С. 14-19.
5. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, И. П. Зырянов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 3S. – С. 16-22.
6. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам / Б. У. Марданов, В. Е. Пяк, М. Н. Корнеева, Э. Б. Ахмедова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 6. – С. 13-18.
7. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А. В. Бушуева, С. Н. Ботова, И. Г. Починка [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 53-58.
8. Какорин, С. В. Нарушения углеводного обмена у больных с острым коронарным синдромом: распространенность, сроки госпитализации, течение, смертность (данные Московского регистра за 2012 год) / С. В. Какорин, А. Д. Эрлих, Р. А. Искандарян // Неотложная кардиология. – 2016. – № 4. – С. 11-24.

9. Качковский, М. А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина, Л. В. Дейслинг // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14331> (дата обращения: 08.01.2023).
10. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Монография / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина // Новосибирск: ИПЦНГУ. – 2016. — 252 с. – ISBN 978-5-4437-0578-1.
11. Клыпа, Т. В. Гипергликемия критических состояний / Т. В. Клыпа, М. С. Орехова, Л. И. Забросаева // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С. 33-41. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperglikemiya-kriticheskikh-sostoyaniy> (дата обращения: 10.01.2023).
12. Крупноочаговый инфаркт миокарда и гипергликемия / Е. С. Смирнова, Н. П. Митьковская, Л. И. Данилова, Л. В. Картун // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2016. – №1. – С. 30-38.
13. Лебедева, О. К. Оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа пациентов разных возрастных групп с сахарным диабетом второго типа и острым инфарктом миокарда / О. К. Лебедева, Г. А. Кухарчик, Л. Б. Гайковая // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 4(50). – С. 31-39.
14. Никитина, Е. А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинико-функциональные особенности течения острого коронарного синдрома и долгосрочный прогноз / Е. А. Никитина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 11-18.
15. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде / И. В. Старостин, К. А. Талицкий, О. С. Булкина, Ю. А. Карпов // Сахарный диабет. – 2013. – №1 (58). – С. 19-26. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-uglevodnogo-obmena-i-kollateralnyy-krovotok-v-miokarde> (дата обращения: 07.01.2023).
16. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское

кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25(11), 4103. – С. 251-310.

17. Оценка влияния метформина и терапии другими сахароснижающими препаратами на исходы заболевания при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа / К. Ю. Николаев, К. И. Бондарева, А. Я. Ковалева, Г. И. Лифшиц // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 39-47. – DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-4-39-47.

18. Пациенты с сочетанием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа по данным регистров РЕКВАЗА и РЕГИОН: характеристика мультиморбидности и исходов, оценка потенциального эффекта дапаглифлозина в российской клинической практике / М. М. Лукьянов, А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 59-68.

19. Починка, И. Г. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин, Ю. В. Стручкова // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – № 9. – С. 47-51.

20. Прогностические факторы неблагоприятного течения острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при интенсивном контроле гликемии / А. И. Федотова, И. Н. Ворожцова, И. В. Максимов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – №5. – С. 91-99. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskie-factory-neblagopryatnogo-techeniya-ostrogo-infarkta-miokarda-u-patsientov-s-saharnym-diabetom-2-go-tipa-pri-intensivnom> (дата обращения: 02.12.2022).

21. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп / А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, К. Н. Борель [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. - №2. – С. 105-112.

22. Сахарный диабет и госпитальная летальность при инфаркте миокарда. Данные госпитального регистра острого коронарного синдрома / Л. Г. Стронгин, А. В. Бушуева, И. Г. Починка, С. Н. Ботова // Медицинский альманах. – 2018. – № 4(55). – С. 174-177.
23. Стронгин, Л. Г. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Л. Г. Стронгин, Н. Г. Беляева, Е. И. Панова // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 15-18.
24. Стронгин, Л. Г. Эффективность строгого гликемического контроля в первые 24 ч острого периода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа / Л. Г. Стронгин, Н. Г. Беляева, Е. И. Панова // Кардиология. – 2009. – Т. 49. – № 11. – С. 17-21.
25. Толмачева, А. А. Годичные исходы острого инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / А. А. Толмачева, Н. Г. Ложкина // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23. – № 10. – С. 75-81.
26. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221.
27. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013-2016 гг.) / В. Ю. Калашников, О. К. Викулова, А. В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 105-114.
28. Эрлих, А. Д. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом - реальная практика российских стационаров (по результатам регистра RECORD) / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 27-31.
29. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2013. – Vol. 61(4). – P. 78-140.

30. A comparative study of time-specific oxidative stress after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. / D. Kitano, T. Takayama, K. Nagashima // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 1-6.
31. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo / N. Wu, H. Shen, H. Liu // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 1-13.
32. Acute metformin treatment provides cardioprotection via improved mitochondrial function in cardiac ischemia / reperfusion injury. / S. Palee, L. Higgins, T. Leech [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 130, №110604. – P. 1-10.
33. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling / J. W. Calvert, S. Gundewar, S. Jha [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57(3). – P. 696-705.
34. Adjustment of the GRACE score by 2-hour post-load glucose improves prediction of long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome in patients without known diabetes / S. Chattopadhyay, A. George, J. John, T. Sathyapalan // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39(29). – P. 2740-2745.
35. Admission Blood Glucose and 2-Year Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients With Different Glucose Metabolism Status: A Prospective, Nationwide, and Multicenter Registry. / K. Cui, R. Fu, J. Yang [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13, №898384. – P. 1-12.
36. Admission glycemic variability correlates with in-hospital outcomes in diabetic patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / G. Su, T. Zhang, H. Yang [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2018. – Vol. 19(6). – P. 368-373.
37. Admission Glucose and In-hospital Mortality after Acute Myocardial Infarction in Patients with or without Diabetes: A Cross-sectional Study / S. Zhao, K. Murugiah, N. Li [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2017. – Vol. 130(7). – P. 767-775.
38. Admission hyperglycemia and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction: a tertiary center analysis / J. A.

Ferreira, R. M. Baptista, S. R. Monteiro [et al.] // Intern Emerg Med. – 2021. – Vol. 16(8). – P. 2109-2119.

39. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 / B. Draznin, V.R. Aroda, G. Bakris [et al.] // Diabetes Care. 2022. Vol. 45(Supplement 1). P. 244-253.

40. Association Between Blood Glucose Variability and the Characteristics of Vulnerable Plaque in Elderly Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients / T. Zhang, G. Su, S. H. Mi [et al.] // Int Heart J. – 2019. – Vol. 60(3). – P. 569-576.

41. Association between glycemic variability and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) in patients with acute coronary syndrome during 30-day follow-up / J. Xia, J. Xu, B. Li [et al.] // Clin Chim Acta. – 2017. – Vol. 466. – P. 162-166.

42. Association of Admission Blood Glucose Level with Major Adverse Cardiac Events in Acute Coronary Syndrome; a Cohort Study / M. Alavi-Moghaddam, M. Parsa-Mahjoob, R. Ghodssi-Ghassemabadi, B. Bitazar // Arch Acad Emerg Med. – 2019. – Vol. 7(1). – P. 1-6.

43. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications / E. Papachristoforou, V. Lambadiari, E. Maratou, K. Makrilakis // J Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-17.

44. Association of stress hyperglycemia ratio with intracoronary thrombus burden in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction / J. Chu, J. Tang, Y. Lai [et al.] // J Thorac Dis. – 2020. – Vol. 12(11). – P. 6598-6608.

45. Baerlocher, M.O. Metformin and intravenous contrast / M. O. Baerlocher // CMAJ. – 2013. – Vol. 185(1). – P.78.

46. Bailey, C. J. Metformin: historical overview / C. J. Bailey // Diabetologia. – 2017. – №60 (9). – P. 1566-1576.

47. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction / L. Varjabedian, M. Bourji, L. Pourafkari, N. D. Nader // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2018. – Vol. 18, №3. – P. 181-193.
48. Cardioprotective Effects of Metformin / C. Driver, K. D. S. Bamitale, A. Kazi [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2018. – Vol. 72, №2. – P. 121-127.
49. Cheung, N. W. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction / N. W. Cheung, V. W. Wong, M. McLean // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29(4). – P. 765-770.
50. Clinical significance of glycated hemoglobin in acute coronary syndrome patients from the CCC-ACS project: Findings from a multicenter retrospective observational study / X. Zhao, Y. Kang, X. Wang [et al.] // *Herz*. – 2021. – Vol. 46 (Supplement 2). – P. 287-294.
51. Clinical Targets For Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From The International Consensus On Time In Range / T. Battelino, T. Danne, R. Bergenstal, [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42(8). – P. 1593-1603.
52. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study/ D. J. Zdarska, M. Kvapil, Z. Rusavy, // *Wien Klin Wochenschr*. – 2014. – Vol. 126(7-8). – P. 228-37.
53. Comparison of Outcomes and Prognosis of Patients With Versus Without Newly Diagnosed Diabetes Mellitus After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction (the HORIZONS-AMI Study) / K. Ertelt, S. J. Brener, R. Mehran [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2017. – Vol. 119(12). – P. 1917-1923.
54. Continuous use of metformin in patients receiving contrast medium: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis / T. W. Kao, K. H. Lee, W. P. Chan [et al.] // *Eur Radiol*. – 2022. – Vol. 32(5). – P. 3045-3055.
55. Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapeutic Options / T. Salvatore, R. Galiero, A. Caturano [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10(9). – P. 1-36.

56. Correlation between Glycated Haemoglobin Level, Cardiac Function, and Prognosis in Patients with Diabetes Mellitus Combined with Myocardial Infarction / G. Zeng, H. An, W. Li [et al.] // *Dis Markers*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-7.
57. Cysteine-rich angiogenic inducer 61 (Cyr61): a novel soluble biomarker of acute myocardial injury improves risk stratification after acute coronary syndromes / R. Klingenberg, S. Aghlmandi, C. Liebetrau [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38(47). – P. 3493-3502.
58. Defective Allele of the Neuronal Nitric Oxide Synthase Gene Increases Insulin Resistance During Acute Phase of Myocardial Infarction / O. T. Nóbrega, A. M. Campos-Staffico, E. K. Oliveira // *Int J Gen Med*. – 2021. – Vol. 14. – P. 3669-3676.
59. Diabetes and baseline glucose are associated with inflammation, left ventricular function and short- and long-term outcome in acute coronary syndromes: role of the novel biomarker Cyr 61 / Winzap P, Davies A, Klingenberg R [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2019. – Vol. 18(1). – P. 1-10.
60. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality / Milazzo V, Cosentino N, Genovese S [et al.] // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Vol. 1307. – P. 153-169.
61. Diabetes Mellitus and Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction / J. B. Echouffo-Tcheugui, D. Kolte, S. Khera [et al.] // *Am J Med*. – 2018. – Vol. 131(7). – P. 778-786.
62. Does stress hyperglycemia affect mortality? Acute myocardial infarction - case control study / H. Cinar, A. Avci, M. Gulen [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. – 2019. – Vol. 4. – P. 201-207.
63. Glucose impairs angiogenesis and promotes ventricular remodelling following myocardial infarction via upregulation of microRNA-17 / M. Yan, K. Chen, R. Sun [et al.] // *Exp Cell Res*. – 2019. – Vol. 381(2). – P. 191-200.
64. Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a case-control study / V. Karetnikova, O. Gruzdeva, E. Uchasova [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2016. – Vol. 16(1). – P. 1-6.

65. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells. / B. Schisano, G. Tripathi, K. McGee [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54(5). – P. 1219-26.
66. Glycemic variability determined with a continuous glucose monitoring system can predict prognosis after acute coronary syndrome / H. Takahashi, N. Iwahashi, J. Kirigaya [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018 – Vol. 17(1). – P. 1-10.
67. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome / E. Gerbaud, R. Darier, M. Montaudon [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42(4). – P. 674-681.
68. Glycaemic variability is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients hospitalised with an acute myocardial infarction / T. Y. Chai, M. McLean, V. W. Wong, N. W. Cheung // *J Clin Transl Endocrinol*. – 2019. – Vol. 18, №100203. – P. 1-4.
69. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols / C. Penna, I. Andreadou, M. Aragno [et al.] // *Br J Pharmacol*. – 2020. – Vol. 177(23). – P. 5312-5335.
70. Effects of glycaemic variability on cardiac remodelling after reperfused myocardial infarction: Evaluation of streptozotocin-induced diabetic Wistar rats using cardiac magnetic resonance imaging / M. Joubert, J. Hardouin, D. Legallois [et al.] // *Diabetes Metab*. – 2016. – Vol. 42(5). – P. 342-350.
71. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial / S. R. Mehta, S. Yusuf, R. Díaz [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293(4). – P. 437-446.
72. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis / X. Li, N. C. Weber, D. M. Cohn [et al.] // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10(11), № 2419. – P. 1-14.

73. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854-865.

74. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial / D. von Lewinski, E. Kolesnik, N. J. Tripolt [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43(41). – P. 4421-4432.

75. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, Issue 2. – P. 119–177.

76. Foussas, S. G. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus / S. G. Foussas // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2016. – № 57. – P. 375-377.

77. Hyperglycaemia, adverse outcomes and impact of intravenous insulin therapy in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction in a socioeconomically disadvantaged urban setting: The Montefiore STEMI Registry / S. G. Shitole, V. Srinivas, J. L. Berkowitz [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab*. – 2019. – Vol. 3(1). – P. 1-14.

78. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases / T. V. Fiorentino, A. Priolella, P. Zuo, F. Folli // *Curr Pharm Des*. – 2013. – Vol. 19(32). – P. 5695-703.

79. Hyperglycemia, inflammatory response and infarct size in obstructive acute myocardial infarction and MINOCA / P. Paolisso, A. Foà, L. Bergamaschi [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 1-11.

80. Hyperglycaemic Emergencies are Associated with Increased Pro-inflammatory Cytokine (Interleukin-6) and Cortisol / F. A. Owolabi, B. A. Kolawole, R. T. Ikem, D. O. Soyoye // *West Afr J Med*. – 2021. – Vol. 38(10). – P. 936-943

81. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management / International Hypoglycaemia Study Group // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2019. – Vol. 7(5) – P. 385-396.

82. Hypoglycemia is associated with a higher risk of mortality and arrhythmias in ST-elevation myocardial infarction, irrespective of diabetes / B. Humos, Z. Mahfoud, S. Dargham [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9, №940035. – P. 1-13.

83. IDF. Diabetes Atlas 10th edition, Brussels: International Diabetes Federation. – 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/> (дата обращения 23.12.2022).

84. Impact of admission hyperglycemia on short and long-term prognosis in acute myocardial infarction: MINOCA versus MIOCA / P. Paolisso, A. Foà, L. Bergamaschi [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20(1). – P. 1-10.

85. Impact of continuation of metformin prior to elective coronary angiography on acute contrast nephropathy in patients with normal or mildly impaired renal functions. / V. Oktay, Ç. İ. Calpar, Ü. Y. Sinan, et al. // *Anatol J Cardiol.* – 2017. – Vol. 18(5). – P. 334-339.

86. Impact of glycemic variability on myocardial infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: quantitative assessment of left ventricular wall motion severity / K. Tsuchida, K. Nishida, S. Soda [et al.] // *Cardiovasc Interv Ther.* – 2019. – Vol. 34(2). – P. 122-130.

87. Influence of Short and Long Hyperglycemia on Cardioprotection by Remote Ischemic Preconditioning-A Translational Approach. / K. Feige, S. Roth, R. M'Pembele [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23(23). – P. 1-13.

88. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review / D. Kansagara, R. Fu, M. Freeman [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 154(4). – P. 268-282.

89. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity / K. Malmberg, L. Rydén, H. Wedel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26(7). – P. 650-661.

90. Intensive treatment of hyperglycemia in the acute phase of myocardial infarction: the tenuous balance between effectiveness and safety - a systematic review

and meta-analysis of randomized clinical trials/ P. H. Negreiros, A. Bau, W. Nadruz [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.* – 2019. – Vol. 65(1). – P. 24-32.

91. J-curve relationship between long term glycemic control and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention / I. J. Choi, E. H. Choo, H. J. Kim [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20(1). – P. 1-11.

92. Kaur, R. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies / R. Kaur, M. Kaur, J. Singh // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 1-17.

93. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* – 2012. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1 — 126.

94. Koracevic, G. P. Proposal of a New Approach to Study and Categorize Stress Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. / G. P. Koracevic // *J Emerg Med.* – 2016. – Vol. 51(1). – P. 31-36.

95. Koren-Gluzer, M. Metformin inhibits macrophage cholesterol biosynthesis rate: possible role for metformin-induced oxidative stress / M. Koren-Gluzer, M. Aviram, T. Hayek // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – Vol. 439, №3. – P. 396-400.

96. Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: results of a randomized multicenter Pol-GIK trial / L. Ceremuzyński, A. Budaj, A. Czepiel [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1999. – Vol. 13(3). – P. 191-200.

97. Manual on Contrast Media // ACR Committee on Drugs and Contrast Media. – 2022. – P. 1-139. – ISBN: 978-1-55903-012-0.

98. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality? / K. Singh, B. Hibbert, B. Singh [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2015. – Vol. 1(4). – P. 220-8.

99. Metformin attenuates myocardial remodeling and neutrophil recruitment after myocardial infarction in rat / H. Soraya, M. Rameshrad, A. Mokarizadeh [et al.] // *BioImpacts.* – 2015. – Vol. 5(1). – P. 3–8

100. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway/ J. Zhang, L. Huang, X. Shi [et al.] // *Aging* (Albany NY). – 2020. – Vol. 12(23). – P. 24270-24287.

101. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: A Nationwide registry with propensity score-matched analysis/ C. B. Jong, K. Y. Chen, M. Y. Hsieh, [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2019. – №291. – P. 152-157.

102. MMP9 mediates acute hyperglycemia-induced human cardiac stem cell death by upregulating apoptosis and pyroptosis in vitro / S. K. Yadav, T. N. Kambis, S. Kar [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11(3). – P. 1-15.

103. Multicenter Randomized Trial of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Individuals With Type 2 Diabetes and Recent-Onset Acute Myocardial Infarction: Results of the LIBERATES Trial / A. A. Ramzi, R. H. Simon, C. E. Colin [et al.] // *Diabetes Care.* – 2022. – Vol. 46(2). – P. 441-449.

104. Natsuaki, M. Glycemic variability and cardiac remodeling in patients with acute myocardial infarction / M. Natsuaki, K. Node // *Circ J.* – 2015. – Vol. 79(5). – P. 972-973.

105. Neurohumoral response and stress hyperglycemia in myocardial infarction / S. P. Swieszkowski, D. Costa, J. M. Aladio [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2022. – Vol. 36(12), № 108339.

106. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial / D. Aguilar, S.D. Solomon, L. Kober, [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1572-1578.

107. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / S. Finfer, D. R. Chittock, S. Y. Su [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360 (13). – P. 1283–1297.

108. Nitroxyl: A Novel Strategy to Circumvent Diabetes Associated Impairments in Nitric Oxide Signaling / A. Velagic, C. Qin, O. L. Woodman [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11, 727. – P. 1-18.

109. Normal Reference Range For Mean Tissue Glucose And Glycemic Variability Derived From Continuous Glucose Monitoring For Subjects Without Diabetes In Different Ethnic Groups / N. Hill, S. Nick, P. Choudhary, [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2011. – Vol. 13, №9. – P. 921-928.

110. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Käräjämäki [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6(5). – P. 361-369.

111. One-year mortality in elderly adults with non-ST-elevation acute coronary syndrome: effect of diabetic status and admission hyperglycemia / S. Savonitto, N. Morici, C. Cavallini, [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2014. – Vol. 62(7). P. 1297-1303.

112. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello, K. Esposito, L. Piconi [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57(5). – P. 1349-54.

113. Oxidative Stress in Neutrophils: Implications for Diabetic Cardiovascular Complications / J. Johnson, R. M. Jagers, S. Gopalkrishna [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2022. – Vol. 36(10-12). – P. 652-666.

114. Park, Y. Antithrombotic therapy for secondary prevention in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease / Y. Park, F. Franchi, F. Rollini // *Circ J* 2016. – 2016. – Vol. 80(4). – P. 791-801.

115. PKC-mediated toxicity of elevated glucose concentration on cardiomyocyte function / M. W. Sims, J. Winter, S. Brennan [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2014. – Vol. 307(4). – P. 587-97.

116. Postcontrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients / A. J. van der Molen, P. Reimer, I. A. Dekkers [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2018. – Vol. 28 (7). – P. 2856-2869.

117. Predictive Value of the Acute-to-Chronic Glycemic Ratio for In-Hospital Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / S. Gao, Q. Liu, X. Ding [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71(1). – P. 38-47.

118. Predictors of mortality in hospital survivors with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndromes / S. Savonitto, N. Morici, A. Nozza [et al.] // *Diab Vasc Dis Res*. – 2018. – Vol. 15(1). – P. 14-23.

119. Prognostic impact of stress hyperglycemia ratio in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus / J. Luo, S. Xu, H. Li [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2022. – Vol. 32(10). – P. 2356-2366.

120. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study / A. Goyal, K. W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27(11). – P. 1289-1297.

121. Prognostic value of hyperglycemia on-admission in diabetic versus non-diabetic patients presenting with ST-elevation myocardial infarction in Tunisia / W. Jomaa, S. El Mhamdi, I. Ben Ali // *Indian Heart J*. – 2018. – Vol. 70(6). – P. 772-776.

122. Prognostic Value of Hyperglycemia on Admission on In-hospital Outcomes in Patients Presenting with ST-elevation Myocardial Infarction. / M. Shahid, H. M. A. Zarif, M. S. Farid [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12(2). – P.1-7.

123. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial / G. Umpierrez, S. Cardona, F. Pasquel [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38(9). – P. 1665-1672.

124. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year / K. Malmberg, L. Rydén, S. Efendic [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1995. – Vol. 26(1). – P. 57-65.

125. Relationship Between High Glycated Hemoglobin and Severity of Coronary Artery Disease in Type II Diabetic Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndrome/ F. R. Khan, J. Ali, R. Ullah [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13(3). – P.1-8.

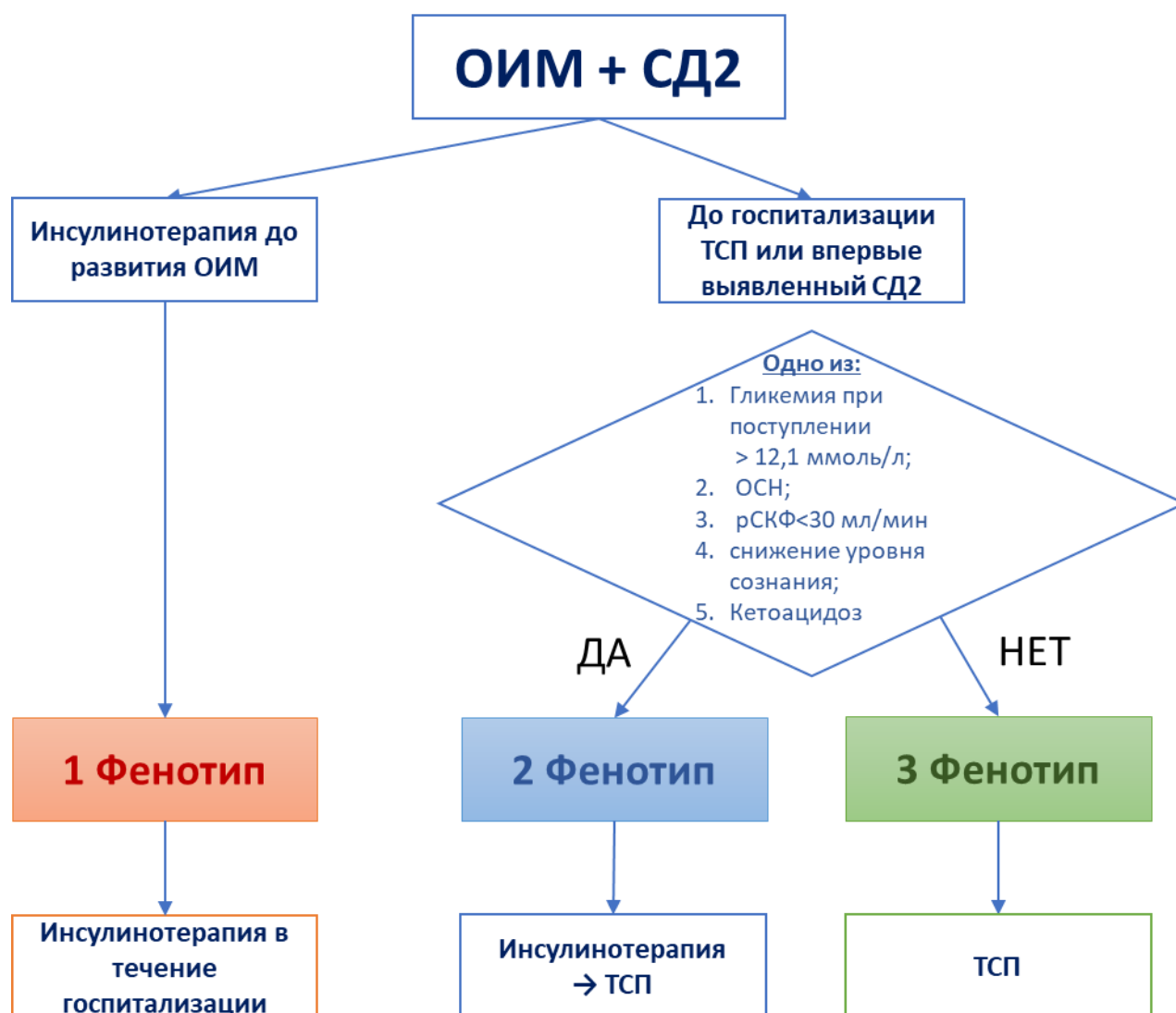
126. Risk Factors Associated With Major Cardiovascular Events 1 Year After Acute Myocardial Infarction. / Y. Wang, J. Li, X. Zheng, [et al.] // JAMA Netw Open. – 2018. – Vol. 1(4). – P. 1-13
127. Roman, G. Cardiovascular Risk/Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. Type 2 Diabetes - From Pathophysiology to Cyber Systems. / G. Roman, A. Pantea Stoian // IntechOpen. – 2021. – URL: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97422> (дата обращения: 1.02.2023).
128. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty during a 6-month follow-up / Ł. Karpiński, R. Płaksej, R. Derzhko [et al.] // Pol Arch Med Wewn. – 2009. – Vol. 119(3). – P. 115-21.
129. Short and long-term prognosis of admission hyperglycemia in patients with and without diabetes after acute myocardial infarction: a retrospective cohort study / H. Upur, J. L. Li, X. G. Zou [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2022. – Vol. 21(1), №114. – P. 1-11.
130. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission / J. Sala, R. Masiá, F. J. González de Molina [et al.] // J Epidemiol Community Health. – 2002. – Vol. 56 (9). – P. 707-12.
131. SGLT2 Inhibition in Acute Myocardial Infarction—A Comprehensive Review / M. Benedikt, E. Kolesnik, H. Sourij, D. von Lewinski.// Rev. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 24(2), №32. – P. 1-8.
132. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials / F. Zannad, J. P. Ferreira, S. J. Pocock [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 396(10254). – P. 819-829.
133. Single prognostic cut-off value for admission glycemia in acute myocardial infarction has been used although high-risk stems from hyperglycemia as well as from hypoglycemia (a narrative review) / G. Koraćević, S. Mičić, M. Stojanović [et al.] // Prim Care Diabetes. – 2020. – Vol. 14(6). – P. 594-604.

134. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes/ D. Giugliano, M. Longo, L. Scappaticcio [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20(1). P. 17.
135. Sun, D. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism / D. Sun, F. Yang // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – Vol. 486(2). – P. 329-335.
136. The effects of glycaemic variability on intimal hyperplasia and plaque stability after stenting via autophagy-mediated G3BP1/NLRP3 inflammasome / J. Xia, J. Zhang, J. Chang [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8(21). – P. 1-12.
137. The impact of intraday glucose variability on coronary artery spasm in patients with dysglycemia / T. Ito, T. Ichihashi, H. Fujita [et al.] // *Heart Vessels* Vol. – 2019. – Vol. 34 (8). – P. 1250–1257.
138. The prognostic effect of known and newly detected type 2 diabetes in patients with acute coronary syndrome / T. A. Bjarnason, S. O. Hafthorsson, L. B. Kristinsdottir [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2020. – Vol. 9(6). – P. 608-615.
139. The Role of Glycemic Variability in Cardiovascular Disorders / V. Alfieri, V. A. Myasoedova, M. C. Vinci [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22(16). – P. 1-15.
140. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases / S. C. Larsson, A. Wallin, N. Håkansson [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – Vol. 262. – P. 66-70.
141. The stress hyperglycaemia ratio is associated with left ventricular remodelling after first acute ST-segment elevation myocardial infarction / S. Meng, Y. Zhu, K. Liu [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 1-9.
142. Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is associated with left ventricular adverse remodeling in diabetic patients with STEMI / C. D. Yang, Y. Shen, F. H. Ding [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19(1). – P. 1-11.
143. Wilson, M. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols / M. Wilson, J. Weinreb, G. W. Hoo // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30(4). – P. 1005-1011.

144. Yu, Q. Effect of continuous use of metformin on kidney function in diabetes patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / Q. Yu, J. J. Zhu, W. X. Liu // BMC Cardiovasc Disord. – 2020. – Vol. 20(1), №187. – P 1-9.

145. Zhang, Y. Hyper-reactive platelets and type 2 diabetes / Y. Zhang, H. Zhou // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2022. – Vol. 47(3). – P. 374-383.

Приложение 1. Тактика ведения пациента с ОИМ и СД2 с применением дифференцированного подхода с определением фенотипа



Дополнительно для всех: **уровень HbA1c** с решением вопроса об интенсификации лечения

Приложение 2. Протокол базис-болюсной инсулинотерапии во время стационарного лечения, применяемый для 2 фенотипа пациентов основной группы

- Стартовая общая суточная доза инсулина 0,5 ЕД/кг (если возраст ≥ 70 лет или уровень креатинина ≥ 200 мкмоль/л - 0,3 ЕД/кг)
- Доза продленного инсулина составляет $\frac{1}{2}$ общей суточной дозы (для NPH инсулина она должна быть разделена на 2 равные инъекции, которые вводятся утром и вечером)
- Доза инсулина короткого действия рассчитывается следующим образом: $\frac{1}{2}$ общей суточной дозы делится на 3 равные части, к ним добавляется *добавочная доза*. Инсулин короткого действия вводят перед завтраком, обедом и ужином. Если рассчитанная доза инсулина короткого действия оказалась > 16 ЕД, то она должна быть разделена на две инъекции с разницей в 3 часа с обязательным дополнительным контролем гликемии.
- Добавочная доза инсулин короткого действия рассчитывается исходя из текущего уровня гликемии:

Insulini isophani	
08:00 _____	ЕД
21:00 _____	ЕД
Insulini soluble	
08:00 _____	+ X ЕД
13:00 _____	+ X ЕД
17:00 _____	+ X ЕД
Текущий уровень гликемии перед завтраком, обедом и ужином	X - добавочная доза инсулина короткого действия
< 5,0 ммоль/л	Инсулин не вводится !
5,0 - 6,0 ммоль/л	- 4
6,1 - 10,0 ммоль/л	0
10,1 - 12,0 ммоль/л	2
12,1 - 15,0 ммоль/л	4
15,1 - 20,0 ммоль/л	6
> 20,0 ммоль/л	Вызов эндокринолога !

- Коррекция общей суточной дозы инсулина в последующие сутки

Гликемия перед приемами пищи	Коррекция общей суточной дозы
< 6,1 ммоль/л	- 20 %
6,1 – 7,8 ммоль/л	- 10 %
7,8 – 10,0 ммоль/л	без изменений
> 10,1 ммоль/л	+ 10 %