

## Короткотривалий і віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії

В. Д. Сиволап<sup>A,E,F</sup>, Н. І. Капшитар<sup>\*B,C,D</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

Q-інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, гіперглікемія, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568–575

DOI: 10.14739/2310-1210.2019.5.179403

\*E-mail: stonataliya@gmail.com

**Мета роботи** – вивчити короткотривалий та віддалений прогноз у хворих на Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ), що ускладнений гострою серцевою недостатністю (ГСН) на тлі гіперглікемії (ГГ).

**Матеріали та методи.** Залучили 108 хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ. Медіана віку – 67 (60; 78) років, чоловіки – 55,5 %. За допомогою методу множинних оцінок Каплана–Мейєра та моделі пропорційних ризиків Кокса оцінили вплив ГГ при шпиталізації, віку хворих і терапії Q-ІМ на відносний ризик (ВР) госпітальної летальності, річної смертності, повторної шпиталізації та сумарної кумулятивної кінцевої точки (ККТ).

**Результати.** Рівень ГГ при шпиталізації >10,3 ммоль/л вірогідно підвищував ВР настання сумарної ККТ у 2,1 раза (ДІ 1,1960–3,6012; p = 0,009); >9,0 ммоль/л збільшував ВР шпитальної летальності у 5,78 раза (ВР 1,109, ДІ 1,322–25,293; p = 0,02) та річної смертності у 4,75 раза (ДІ 1,64–13,74; p = 0,004). Пацієнти старші за 67 років мали вищий ВР смерті впродовж року на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048–1,0810; p = 0,03). СТЛТ зменшувала ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984–0,7590; p = 0,01), β-блокатори на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310–0,7380; p = 0,002), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДІ 0,2749–0,9288; p = 0,03). Призначення еплеренону зменшувало ВР сумарної ККТ порівняно зі спіронолактоном (ВР 0,26, ДІ 0,1001–0,6706; p = 0,006). Хворі, які отримували АМР у дозі 50 мг, мали у 2,9 раза (ДІ 1,0332–8,3100; p = 0,04) вищий ВР досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг. Призначення інотропів збільшувало ВР сумарної ККТ у 3,1 раза (ДІ 1,7495–5,4981; p < 0,0001), шпитальної летальності у 7,1 раза (ДІ 2,6–19,3; p = 0,0001), смерті протягом року в 4,68 раза (ДІ 2,19–10,01; p = 0,001). Вірогідно знижували ризик шпитальної летальності β-блокатори (ВР 0,15, ДІ 0,05–0,41; p = 0,0003) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,25, ДІ 0,09–0,67; p = 0,006). Крім того, β-блокатори (ВР 0,25, ДІ 0,1172–0,5380; p = 0,0004) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,34, ДІ 0,16–0,73; p = 0,006) знижували ризик річної смертності. СТЛТ і середні підтримувальні дози статинів вірогідно підвищували виживаність на госпітальному етапі та протягом року. Ризик повторної шпиталізації знижував призначення АМР (ВР 0,4, ДІ 0,18–0,91; p = 0,03), особливо еплеренону (ВР 0,17, ДІ 0,04–0,76; p = 0,02).

**Висновки.** Рівень ГГ при шпиталізації >9 ммоль/л вірогідно підвищує ризик шпитальної летальності та смерті протягом року у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН, а більше ніж 10,3 ммоль/л – ризик досягнення сумарної ККТ. Вік хворих старше за 67 років вірогідно підвищує ризик річної смертності. Проведення СТЛТ і включення до фармакотерапії β-блокаторів знижує ризик шпитальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ. Наявність у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН і ГГ клінічних станів, які потребують призначення засобів інотропної підтримки, збільшує відносний ризик летальності, річної смертності та сумарної ККТ. Знижує ризик шпитальної летальності та річної смертності призначення препаратів із груп іАПФ або БРА, а також статинів у середніх підтримувальних дозах. Включення до фармакотерапії Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів знижує ризик досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації. Призначення АМР у дозі 50 мг підвищувало ризик досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг, а еплеренон мав переваги над спіронолактоном.

### Ключевые слова:

Q-инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, гипергликемия, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 5(116). – С. 568–575

## Краткосрочный и отдаленный прогноз у больных Q-инфарктом миокарда, осложненным острой сердечной недостаточностью на фоне гипергликемии

В. Д. Сиволап, Н. И. Капшитар

**Цель работы** – изучить краткосрочный и отдаленный прогноз у больных Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ), осложненным острой сердечной недостаточностью (ОСН) на фоне гипергликемии (ГГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 108 больных Q-ИМ, осложненным ОСН на фоне ГГ. Медиана возраста 67 (60; 78) лет, мужчины – 55,5 %. С помощью метода множественных оценок Каплана–Мейєра и модели пропорциональных рисков Кокса оценено влияние ГГ при госпитализации, возраста больных и терапии Q-ИМ на относительный риск (ОР) госпитальной летальности, годичной смертности, повторной госпитализации и суммарной кумулятивной конечной точки (ККТ).

**Результаты.** Уровень ГГ при госпитализации >10,3 ммоль/л достоверно повышал ОР наступления суммарной ККТ в 2,1 раза (ДИ 1,1960–3,6012; p = 0,009); >9,0 ммоль/л увеличивал ОР госпитальной летальности в 5,78 раза (ВР 1,109, ДИ 1,322–25,293; p = 0,02) и годичной смертности в 4,75 раза (ДИ 1,64–13,74; p = 0,004). Пациенты старше 67 лет имели больший ОР смерти в течение года на 4 % (ВР 1,042, ДИ 1,0048–1,0810; p = 0,03). СТЛТ уменьшала ОР достижения суммарной ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДИ 0,0984–0,7590; p = 0,01), β-блокаторы на 60 % (ВР 0,40, ДИ 0,2310–0,7380; p = 0,002), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДИ 0,2749–0,9288, p = 0,03). Назначение еплеренона уменьшало ОР суммарной ККТ по

сравнению со спиронолактоном (ОР 0,26, ДИ 0,1001–0,6706,  $p = 0,006$ ). Больные, получавшие АМР в дозе 50 мг, имели в 2,9 раза (ДИ 1,0332–8,3100;  $p = 0,04$ ) больший ОР достижения суммарной ККТ по сравнению с дозой 25 мг. Назначение инотропов увеличивало ОР суммарной ККТ в 3,1 раза (ДИ 1,7495–5,4981;  $p < 0,0001$ ), госпитальной летальности в 7,1 раза (ДИ 2,6–19,3;  $p = 0,0001$ ), смерти в течение года в 4,68 раза (ДИ 2,19–10,01;  $p = 0,001$ ). Достоверно снижали риск госпитальной летальности  $\beta$ -блокаторы (ВР 0,15, ДИ 0,05–0,41;  $p = 0,0003$ ) и препараты из групп иАПФ или БРА (ВР 0,25, ДИ 0,09–0,67;  $p = 0,006$ ). Кроме того,  $\beta$ -блокаторы (ВР 0,25, ДИ 0,1172–0,5380;  $p = 0,0004$ ) и препараты из групп иАПФ или БРА (ВР 0,34, ДИ 0,16–0,73;  $p = 0,006$ ) снижали риск годичной смертности. СТЛТ и средние поддерживающие дозы статинов достоверно повышали выживаемость на госпитальном этапе и в течение года. Риск повторной госпитализации уменьшался при назначении АМР (ВР 0,4, ДИ 0,18–0,91;  $p = 0,03$ ), в особенности эплеренона (ВР 0,17, ДИ 0,04–0,76;  $p = 0,02$ ).

**Выводы.** Уровень ГГ при госпитализации  $>9$  ммоль/л достоверно повышает риск госпитальной летальности и смерти в течение года у больных Q-ИМ, осложненным ОСН, а более 10,3 ммоль/л – риск достижения суммарной ККТ. Возраст больных старше 67 лет достоверно повышает риск годичной смертности. Проведение СТЛТ и включение в фармакотерапию  $\beta$ -блокаторов снижает риск госпитальной летальности, годичной смертности, достижения суммарной ККТ. Развитие у больных ОИМ, осложненным ОСН и ГГ, клинических состояний, требующих назначения средств инотропной поддержки, увеличивает относительный риск летальности, годичной смертности, суммарной ККТ. Снижает риск госпитальной летальности и годичной смертности назначение препаратов из групп иАПФ или БРА, а также статинов в средних поддерживающих дозах. Включение в фармакотерапию Q-ИМ, осложненного ОСН на фоне ГГ, АМР снижает риск достижения суммарной ККТ и повторной госпитализации. Назначение АМР в дозе 50 мг повышало риск достижения суммарной ККТ по сравнению с дозой 25 мг, а эплеренон имел преимущества над спиронолактоном.

## Short-term and long-term prognosis in patients with Q-myocardial infarction complicated by acute heart failure with hyperglycemia

V. D. Syvolap, N. I. Kapshytar

**The aim** was to study the short-term and long-term prognosis in patients with Q-myocardial infarction (Q-MI) complicated by acute heart failure (AHF) with hyperglycemia (HG).

**Materials and methods.** In total, 108 patients with Q-MI complicated by AHF with HG were examined. The mean age was 67 (60; 78) years, male – 55.5 %. Using the Kaplan-Meier method of multiple assessments and the Cox proportional risk model, the effects of HG on admission, patients' age and Q-MI therapy on the relative risk (RR) of in-hospital mortality, one-year mortality, re-hospitalization and total cumulative endpoint (CE) were estimated.

**Results.** The level of HG on admission  $>10.3$  mmol / l significantly increased the RR of total CE by 2.1 times (CI 1.1960–3.6012,  $P = 0.009$ );  $>9.0$  mmol / l increased the RR of in-hospital mortality by 5.78 times (BP 1.109, CI 1.322–25.293,  $P = 0.02$ ) and one-year mortality by 4.75 times (CI 1.64–13.74,  $P = 0.004$ ). Patients older than 67 years had a higher RR of death within one year by 4 % (1.042 BP, CI 1.0048–1.0810,  $P = 0.03$ ). Systemic thrombolytic therapy (STLT) reduced the RR of achieving total CE by 73 % (BP 0.27, CI 0.0984–0.7590,  $P = 0.01$ ),  $\beta$ -blockers by 60 % (BP 0.40, CI 0.2310–0.7380,  $p = 0.002$ ) and AMR – by 49 % (BP 0.51 CI 0.2749–0.9288,  $P = 0.03$ ). The use of eplerenone reduced the RR of total CE compared with spironolactone (OR 0.26, CI 0.1001–0.6706,  $P = 0.006$ ). Patients who received AMR at a dose of 50 mg had a 2.9-fold (CI 1.0332–8.3100,  $P = 0.04$ ) higher RR to achieve total CE compared with a dose of 25 mg. Using of inotropes increased the RR of total CE by 3.1 times (CI 1.7495–5.4981,  $P < 0.0001$ ), in-hospital mortality by 7.1 times (CI 2.6–19.3,  $P = 0.0001$ ), death within a year by 4.68 times (CI 2.19–10.01,  $P = 0.001$ ).  $\beta$ -blockers and drugs of ACE inhibitors or ARBs groups significantly lowered the risk of in-hospital mortality (BP 0.15, CI 0.05–0.41,  $P = 0.0003$ ) and (BP 0.25, CI 0.09–0.67,  $P = 0.006$ ), respectively. Furthermore,  $\beta$ -blockers (BP 0.25, CI 0.1172–0.5380,  $P = 0.0004$ ) and drugs of ACE inhibitors or ARBs groups (BP 0.34, CI 0.16–0.73,  $P = 0.006$ ) reduced the risk of one-year mortality. STLT and maintaining doses of statins significantly increased survival at the hospital stage and throughout the year. The risk of re-hospitalization was reduced with AMR administration (BP 0.4, CI 0.18–0.91,  $P = 0.03$ ), especially eplerenone (BP 0.17, CI 0.04–0.76,  $P = 0.02$ ).

**Conclusions.** HG levels on admission  $>9$  mmol/l significantly increases the risk of in-hospital mortality and death within one year in patients with Q-MI, complicated by AHF, and over 10.3 mmol / l – the risk of achieving total CE. The age of patients older than 67 years significantly increases the RR of one-year mortality. STLT and pharmacotherapy including  $\beta$ -blockers reduces the risk of in-hospital mortality, one-year mortality and achieve total CE. The development of clinical conditions requiring the use of inotropic support in patients with AMI complicated by AHF and HG increases the relative risk of in-hospital mortality, one-year mortality and total CE. Using the drugs of ACE inhibitors or ARBs groups and statins at average maintaining doses reduces the risk of in-hospital mortality and one-year mortality. The pharmacotherapy of Q-MI complicated by AHF with HG including AMR decreases the risk of achieving total CE and re-hospitalization. The use of AMR at a dose of 50 mg compared with a dose of 25 mg increases the risk of achieving total CE, and eplerenone has advantages over spironolactone.

**Key words:**  
myocardial infarction,  
heart failure,  
hyperglycemia,  
prognosis.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (5), 568–575

В Україні щорічно реєструється майже 40 тисяч випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [1]. Госпітальна летальність у хворих на ГІМ становить майже 7 %, а річна смертність – 12 % [2]. Найбільш поширеним і вагомим чинником ризику смертності у хворих на ГІМ залишається гостра серцева недостатність (ГСН), що ускладнює перебіг ГІМ у 30 % хворих і збільшує шпитальну летальність до 12 % [3]. За наявності ГСН у хворих на ГІМ ризик серцево-судинної смерті впродовж першого

року збільшується на 11,0 %, а у хворих зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка – вдвічі [4]. Фактором, що обтяжує перебіг ГІМ, є гіперглікемія (ГГ) при шпиталізації, яка реєструється у 41 % пацієнтів і в 44 % осіб, які хворі на ГСН [5]. ГГ при шпиталізації пов'язана зі збільшенням смертності хворих на ГІМ незалежно від наявності порушень вуглеводного обміну в анамнезі [6]. Підвищення ефективності терапії Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації, потребує вивчення.

## Мета роботи

Вивчити короткотривалий і віддалений прогноз у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри внутрішніх хвороб 1 ЗДМУ у відділенні інтенсивної терапії для лікування пацієнтів із гострою коронарною недостатністю та інфарктному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Дизайн дослідження узгоджений із локальним етичним комітетом (протокол № 9 від 07.12.2016 р.) з висновком про відповідність вимогам морально-етичних норм біоетики.

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучили 108 осіб, які хворі на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ при шпиталізації. Медіана віку – 67 (60; 78) років, чоловіки – 55,5 % (60 осіб). Діагноз гострий Q-ІМ і ГСН встановлювали за клінічними, електрокардіографічними та біохімічними (ензимологічними) критеріями, згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [7]. Клас ГСН визначали за класифікацією Killip–Kimbal [8] Killip I – 27 % (n = 29), Killip II – 42 % (n = 46), Killip III – 31 % (n = 33). Згідно з консенсусом Американської асоціації ендокринологів (ААЕ) та Американської діабетичної асоціації (АДА), ГГ при шпиталізації вважали будь-яке підвищення рівня глюкози венозної крові понад 7,8 ммоль/л [9]. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу в анамнезі мали 21 % (n = 23) пацієнтів. У 79 % (n = 85) хворих до моменту шпиталізації з приводу ГІМ не було жодних порушень вуглеводного обміну. Після їх дообстеження в 40 % (n = 34) діагностували стресову ГГ, у 31 % (n = 26) – порушення толерантності до глюкози (ПТГ), у 23 % (n = 25) – уперше виявлений (ВВ) ЦД 2 типу. Пацієнти отримували терапію згідно з наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 «Уніфікований клінічний прото-

кол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST», що включала нітрати, наркотичні анальгетики, оксигенотерапію за потребою, гепарини (зокрема низькомолекулярні – НМГ), дезагреганти (аспірин, клопідогрель), бета-адреноблокатори (за відсутності протипоказань), інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА), статини, петлеві діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) та інотропні засоби (дофамін, левосимендан) за наявності показань. На догоспітальному етапі всі хворі отримали навантажувальні дози аспірину 300 мг, клопідогрелю 300 мг і статинів (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг) із дальшим переходом на підтримувальну дозу. Системну тромболітичну терапію (СТЛТ) здійснили за умови відсутності протипоказань на догоспітальному етапі або при надходженні хворого у стаціонар до 12 годин від початку захворювання.

Як тверді кумулятивні кінцеві точки (ККТ) розглядали госпітальну летальність і річну смертність, а сурогатних ККТ – повторну госпіталізацію протягом року після підписання інформованої згоди через декомпенсацію хронічної серцевої недостатності, повторний нефатальний ГІМ. Сумарна кінцева точка поєднувала всі чотири ККТ.

Загальна характеристика фармакотерапії хворих – у таблиці 1.

Статистичний аналіз виконали з застосуванням пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Розрахували відносний ризик шпитальної летальності, річної смертності, повторної шпиталізації та сумарної кумулятивної кінцевої точки (ККТ). Дані наведені у вигляді відносного ризику та довірчих інтервалів (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності біомаркера) використовували ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейєра та модель пропорційних ризиків Кокса. Для порівняння виживаності у групах застосували Log-rank test. Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

**Таблиця 1.** Характеристика фармакотерапії Q-інфаркту міокарда, що ускладнений гострою серцевою недостатністю, у хворих, яких обстежили

| Показник, одиниці вимірювання            | Хворі на Q-ІМ із ГГ при шпиталізації (n = 108) |
|--|--|
| Тромболітична терапія, % (n)             | 19 (21)  |
| Нефракційовані гепарини, % (n)           | 14 (16)  |
| Низькомолекулярні гепарини, % (n)        | 85 (92)  |
| Аспірин, % (n)                           | 94 (102)                                       |
| Клопідогрель, % (n)                      | 98 (106)                                       |
| Нітрати в/в, % (n)                       | 86 (93)  |
| Бета-адреноблокатори, % (n)              | 70 (76)  |
| ІАПФ, % (n)                              | 50 (55)  |
| Блокатори рецепторів АТ II, % (n)        | 15 (17)  |
| Інотропні засоби, % (n)                  | 24 (26)  |
| Статини, % (n)                           | 99 (107)                                       |
| Аторвастатин/розувастатин, % (n)         | 47 (50) / 53 (57)                              |
| Петлеві діуретики в/в, % (n)             | 82 (89)  |
| Петлеві діуретики per os, % (n)          | 85 (92)  |
| Селективний АМР (еплеренон), % (n)       | 30 (33)  |
| Неселективний АМР (спіронолактон), % (n) | 49 (53)  |

## Результати

Аналіз спостереження протягом року показав: сумарної ККТ досяг 51 хворий (47 %), серед них смерть через кардіальні причини впродовж року настала у 28 (26 %) осіб (на госпітальному етапі – 17 (16 %) осіб), повторний нефатальний інфаркт міокарда – 3 (3 %) особи, повторна госпіталізація через декомпенсацію ХСН – 28 осіб (26 %).

### Вплив ГГ на сумарну ККТ

За результатами ROC-аналізу, рівень ГГ при шпиталізації вищий за 10,3 ммоль/л (ДІ 0,521 – 0,711, площа під ROC кривою – 0,620,  $p = 0,027$ , чутливість – 52,9 %, специфічність – 70,2 %), вірогідно збільшував відносний ризик (ВР) настання сумарної ККТ у 2,1 раза (ДІ 1,1960–3,6012;  $p = 0,009$ ). Результати аналізу виживаності Каплана–Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ залежно від отриманої точки розподілу ГГ наведені на рис. 1 (Log-rank test  $p = 0,01$ ).

### Вплив фармакоterapiї на сумарну ККТ

СТЛТ у хворих на Q-ІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, при шпиталізації зменшувала ВР досягнення сумарної ККТ на 73 % (ВР 0,27, ДІ 0,0984–0,759;  $p = 0,01$ ),  $\beta$ -блокатори на 60 % (ВР 0,40, ДІ 0,2310–0,7380;  $p = 0,002$ ), а АМР – на 49 % (ВР 0,51 ДІ 0,2749–0,9288;  $p = 0,03$ ). Призначення селективних АМР (еплеренон) мало перевагу над неселективними (спіронолактон) – ВР 0,26 (ДІ 0,1001–0,6706;  $p = 0,006$ ). Хворі, які отримували АМР у дозі 50 мг, мали у 2,9 рази (ДІ 1,0332–8,3100;  $p = 0,04$ ) вищий ВР досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг. Частіше досягали сумарної ККТ хворі, які одержували інотропні засоби. ВР у них збільшувався у 3,1 рази (ДІ 1,7495–5,4981;  $p < 0,0001$ ).

Призначення нітратів, іАПФ або БРА, петлевих діуретиків, статинів незалежно від добової дози вірогідно не впливало на ризик досягнення сумарної ККТ.

### Вплив ГГ на шпитальну летальність

Рівень глікемії вірогідно впливав на відносний ризик шпитальної летальності. За результатами ROC-аналізу, пороговий рівень глікемії становив 9,0 ммоль/л (ДІ 0,576–0,760, площа під ROC кривою 0,673;  $p = 0,02$ , чутливість 88,2 %, специфічність 47,3 %). При рівні глікемії  $>9,0$  ммоль/л ВР шпитальної летальності збільшувався в 5,78 рази (ВР 1,109, ДІ 1,322–25,293;  $p = 0,02$ ).

### Вплив фармакоterapiї на шпитальну летальність

Вірогідно знижували ризик шпитальної летальності  $\beta$ -блокатори (ВР 0,15, ДІ 0,05–0,41;  $p = 0,0003$  (рис. 2)) та препарати з груп іАПФ або БРА (ВР 0,25, ДІ 0,09–0,67,  $p = 0,006$ ). За результатами аналізу Каплана-Мейєра, кращу виживаність на госпітальному етапі зареєстрували у хворих після проведення СТЛТ (Log-rank test  $p = 0,03$ ) та в пацієнтів, які отримували середні підтримувальні дози статинів порівняно з низькими (Log-rank test  $p = 0,04$ ). Призначення інотропних засобів підвищувало ВР шпитальної летальності (ВР 7,1, ДІ 2,6–19,3;  $p = 0,0001$ ).

### Вплив фармакоterapiї на смертність протягом року

За допомогою ROC-аналізу визначили точку розподілу для рівня глікемії, що вірогідно впливає на ризик смертності протягом одного року. З чутливістю 85,2 % і специфічністю 50,6 % рівень глікемії  $>9,0$  ммоль/л (ДІ 0,606–0,786, площа під ROC кривою 0,701;  $p = 0,0002$ ) підвищує ВР смерті від кардіальних причин у 4,75 рази (ДІ 1,64–13,74;  $p = 0,004$ ).

Вірогідно впливав на ризик смерті протягом року також і вік хворих. Пацієнти старші за 67 років (ДІ 0,528–0,719, площа під ROC кривою 0,627;  $p = 0,04$ , чутливість 73,1 %, специфічність 59,3 %) мали більший ВР смерті протягом року на 4 % (ВР 1,042, ДІ 1,0048–1,0810;  $p = 0,03$ ).

Вірогідно знижувало ризик річної смертності включення до фармакоterapiї  $\beta$ -блокаторів (рис. 3) – на 75 % (ВР 0,25, ДІ 0,1172–0,5380;  $p = 0,0004$ ) та препаратів із груп іАПФ або БРА на 66 % (ВР 0,34, ДІ 0,16–0,73;  $p = 0,006$ ). За результатами аналізу Каплана-Мейєра, кращу виживаність мали хворі, які отримували статини в середніх підтримувальних дозах, порівняно з низькими (Log-rank test  $p = 0,03$ ) та пацієнти після СТЛТ (Log-rank test  $p = 0,005$ ). Призначення інотропних засобів підвищувало ризик смерті протягом року (ВР 4,68, ДІ 2,19–10,01;  $p = 0,001$ ).

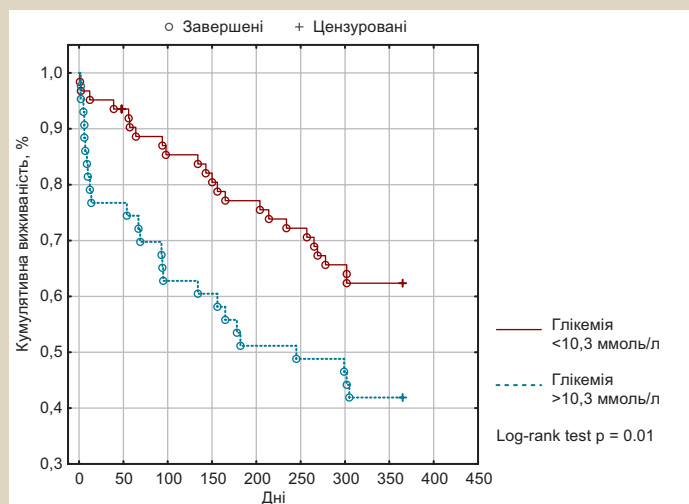


Рис. 1. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо досягнення сумарної ККТ у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від точки розподілу глікемії.

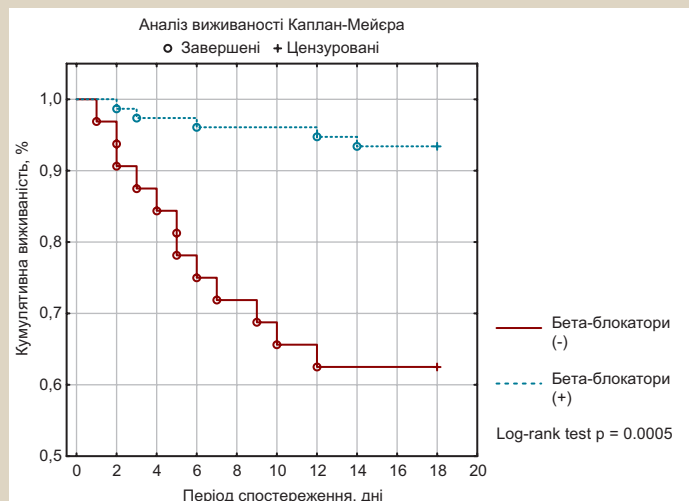


Рис. 2. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо шпитальної летальності у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від терапії  $\beta$ -блокаторами.

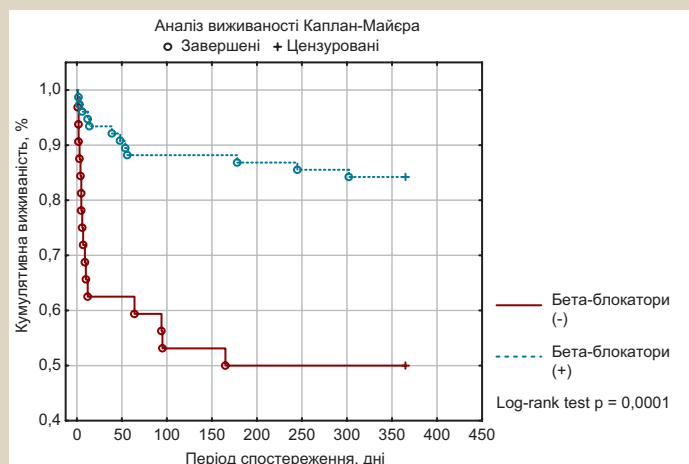


Рис. 3. Результати аналізу Каплана-Мейєра щодо річної смертності у хворих на Q-ІМ, що ускладнений гострою серцевою недостатністю на тлі гіперглікемії при шпиталізації, залежно від терапії  $\beta$ -блокаторами.

Включення до терапії нітратів, петлевих діуретиків, АМР (незалежно від їхньої дози), статинів (аторвастатину або розувастатину) вірогідно не впливали на ризик шпитальної летальності та смертності протягом року у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН на тлі гіперглікемії при шпиталізації.

*Вплив фармакотерапії на ризик повторної шпиталізації*

Рівень глікемії вірогідно не впливав на ризик повторної шпиталізації ( $p = 0,5$ ). Вірогідно знижувало ризик повторної шпиталізації призначення АМР (ВР 0,4, ДІ 0,18–0,91;  $p = 0,03$ ) та еплеренону порівняно зі спіронолактоном (ВР 0,17, ДІ 0,04–0,76;  $p = 0,02$ ). Статини та їхня доза, нітрати, петлеві діуретики,  $\beta$ -блокатори, СТЛТ, іАПФ або БРА, інотропні засоби вірогідно не впливали на ризик повторної шпиталізації у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Обговорення

Негативний вплив ГГ на перебіг захворювання, розвиток ускладнень і прогноз у хворих на Q-ІМ доведено в багатьох дослідженнях [10]. Дані щодо рівня глікемії, який є найбільш прогностично значущим у хворих на Q-ІМ, суттєво розрізняються в дослідженнях. Так, у HORIZONS-AMI пороговим рівнем 30-денної смертності став рівень глікемії  $>9,31$  ммоль/л незалежно від наявності ЦД 2 типу в анамнезі [11]. У німецькому реєстрі гострих коронарних синдромів (ACOS) із підвищеним ризиком ККТ (смерть, повторний інфаркт, інсульт або госпіталізація) пов'язували рівень глікемії  $>8,26$  ммоль/л [12]. У пацієнтів, які рандомізовані за протоколом EPHEBUS, спостерігали U-подібний зв'язок між рівнем ГГ і смертністю з найменшим ризиком серед хворих із рівнем глікемії 4,5–5,5 ммоль/л [13]. У наше дослідження не включали хворих із гіпоглікемією. Порогові рівні ГГ для шпитальної летальності та річної смертності не відрізнялись між собою ( $>9,0$  ммоль/л) і для досягнення сумарної ККТ  $>10,3$  ммоль/л. Результати, які отримали, дещо перевищують порогові значення гіперглікемії в інших дослідженнях, що, ймовірно, зумовлено особливостями стресової відповіді у вигляді більш суттєвих порушень вуглеводного обміну у хворих на ГІМ із ГСН.

У багатьох дослідженнях (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) доведена ефективність АМР у зниженні ризику смертності та повторної шпиталізації у хворих на Q-ІМ, що ускладнений СН. У дослідженні RALES (1999) до стандартної терапії хворих із тяжкою хронічною СН додавали АМР спіронолактон у дозі 25–50 мг/добу або плацебо. Через 3 роки у групі спіронолактону загальна смертність знизилася на 30 %, потреба у стаціонарному лікуванні – на 35 % [14].

У дослідженні EPHEBUS додавання еплеренону до стандартної терапії в ранньому післяінфарктному періоді хворих старшої вікової групи з ознаками ГСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка через 16 місяців лікування призвело до зменшення частоти госпіталізації (на 40 %), серцево-судинної (на 32 %) та загальної (на 15 %) смертності. Встановили, що навіть низька (25 мг/добу) доза еплеренону забезпечувала помітне зниження смертності та захворюваності в ранні

терміни після ІМ [15]. У метааналізі [13] не виявлено істотного взаємозв'язку між клінічними результатами лікування еплереноном і рівнями ГГ, що дає можливість припустити однакову ефективність еплеренону при будь-якому рівні глюкози крові. Захисний ефект еплеренону зберігався і після корекції глікемічного статусу. У нашому дослідженні призначення АМР, як-от еплеренону порівняно зі спіронолактоном призводило до зниження ризику досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації, але не впливало на госпітальну летальність і річну смертність. Такі результати можуть бути пов'язані з коротким періодом спостереження (1 рік), що був меншим, ніж у великих РКД.

Вивчаючи ефективність АМР у хворих на ЦД [16], у групі спіронолактону спостерігали підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), кортизолу та погіршення ендотеліальної функції порівняно з терапією еплереноном, що пояснюють більшим ризиком гіперкаліємії у хворих на ЦД. Завдяки моніторинговій тактиці в усіх великих дослідженнях використання АМР (RALES, EPHEBUS, EMPHASIS-HF) вдалося уникнути фатальних випадків гіперкаліємії. Однак в умовах реальної клінічної практики головними причинами декомпенсації ниркової функції та фатальних випадків електролітних порушень на тлі терапії АМР залишаються тривале застосування високих доз ( $>50$  мг/добу), відсутність регулярного лабораторного контролю з подальшим коригуванням лікування, невиявлення калійвмісних харчових добавок, одночасне призначення декількох препаратів із калійзберігаючою дією та нестероїдних протизапальних засобів [17]. Крім того, нестабільність гемодинаміки та функції нирок при ГСН ускладнює підбір доз АМР і моніторингу безпеки лікування, а цьому присвячене дослідження EARLIER, що досі триває [18]. Відзначені фактори можуть пояснити підвищення ризику досягнення сумарної ККТ під час застосування більших доз АМР у нашому дослідженні.

Згідно з нашими результатами, використання інотропних засобів підвищувало ризик шпитальної летальності, річної смертності, досягнення сумарної ККТ, що зумовлено особливостями клінічної ситуації, яка потребувала призначення засобів інотропної підтримки (нестабільність гемодинаміки, низька скоротлива здатність серця, високий клас ГСН за Killip).

Вплив СТЛТ на зниження ризику смертності у хворих після ГІМ не викликає сумнівів. Доведено [19], що вірогідної різниці в ефективності СТЛТ і частоті побічних ефектів між хворими з супутнім ЦД і без порушень вуглеводного обміну немає. Зниження ризику шпитальної летальності та річної смертності у хворих із ГГ при шпиталізації підтверджено і в нашому дослідженні.

Добре відомі переваги терапії  $\beta$ -блокаторами в гострому та післяінфарктному періоді [20]. Призначення  $\beta$ -блокаторів одразу після ГІМ знижує смертність протягом року до 30 %, а от продовження терапії через рік після ГІМ не підтвердило вірогідну ефективність [21]. Немає однозначної думки щодо призначення  $\beta$ -блокаторів хворим на ГІМ на тлі цукрового діабету. У дослідженні [22]  $\beta$ -блокатори були призначені 48 % хворих після ГІМ на тлі ЦД. У групі  $\beta$ -блокаторів зареєстровано меншу кількість випадків смерті порівняно з контрольною групою (18,5 % проти 38,5 %,  $p < 0,001$ ).

Однак при багатомірному аналізі поліпшення виживаності або зниження ризику повторної шпиталізації в цій групі не отримали. Призначення літнім хворим із цукровим діабетом  $\beta$ -блокаторів з вазодилатувальними властивостями (метаболічно нейтральних – карведілолу, небівалолау, лабетололу порівняно з атенололом, бісопрололом та метопрололом) не мало вірогідної різниці за рівнем смертності, призводило до зниження ризику повторних шпиталізацій, що пов'язані з декомпенсацією цукрового діабету, але підвищувало ризик повторних шпиталізацій із будь-яких інших причин [23]. У нашому дослідженні доведена ефективність терапії  $\beta$ -блокаторами щодо зниження ризику госпітальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ у хворих на ГІМ на тлі ГГ.

Відомо, що ІАПФ потрібно призначати пацієнтам із порушеннями фракції викиду лівого шлуночка ( $\leq 40\%$ ) або СН на ранній стадії ГІМ. Проспективний систематичний огляд 5 рандомізованих контрольованих досліджень, що включали понад 12 000 пацієнтів, показав довгострокову користь від ІАПФ. У дослідженнях SAVE, AIRE та TRACE початок терапії ІАПФ припадав на 3 і 16 добу після ІМ. Порівнюючи ІАПФ з плацебо, встановили зниження ВР смерті на 26%, повторної шпиталізації – на 27%, повторного ГІМ – на 20% і ККТ – на 25%. У дослідженні хворих після ГІМ на тлі цукрового діабету [24] багатфакторний аналіз показав, що три фактори: гостра ревааскуляризація (ВР 0,62), призначення аспіріну (ВР 0,27) та ІАПФ (ВР 0,53) – були вірогідно пов'язані з пізніми сприятливими наслідками. У дослідженні VALIANT [25] 14,703 пацієнтам із ГІМ і СН або систолічною дисфункцією лівого шлуночка  $\leq 40\%$  були призначені валсартан, каптоприл або їхня комбінація. Первинна кінцева точка смертності від усіх причин була однаковою у 3 групах (валсартан – 19,9%, каптоприл – 19,5% і комбінація – 19,3%), але припинення лікування частіше відзначали у групі каптоприлу. За результатами іншого дослідження [26] призначення ІАПФ або БРА у хворих на ЦД знижувало ризик раптової серцевої смерті після ГІМ на 28%. Отже, валсартан не поступається за ефективністю ІАПФ і може бути альтернативою за умови їхньої непереносності. У нашому дослідженні через малий розмір вибірки пацієнтів не поділили на групу ІАПФ або БРА, а об'єднали в одну. Призначення цих препаратів вірогідно знижувало як шпитальну летальність, так і річну смертність хворих.

Терапія статинами у хворих на Q-ІМ знижує ризик загальної смертності, повторного ГІМ, шпиталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН і ККТ [27], однак рекомендовані дози залишаються предметом дискусії. Зазначено, що аторвастатин здатен знижувати ризик смерті та ішемічних подій у хворих на ГІМ у високих дозах [28], а ефективність розувастатину в низьких дозах перевищує високі режими дозування інших статинів [29]. У дослідженні [30] встановили, що при досягненні рекомендованих рівнів холестерину ліпопротеїдів низької щільності застосування статинів у низьких і середніх дозах показувало однаковий із високими дозами вплив на серцево-судинні ризики. У нашому дослідженні вид статину не вплинув на ризики смертності, а середні підтримувальні дози вірогідно мали перевагу над низькими.

## Висновки

1. Рівень ГГ при шпиталізації  $>9$  ммоль/л вірогідно підвищує ризик шпитальної летальності та смерті протягом року, а більше ніж 10,3 ммоль/л – ризик досягнення сумарної ККТ у хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН. Вік хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ, понад 67 років вірогідно підвищує ризик річної смертності.

2. Проведення СТЛТ і включення до фармакотерапії хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації,  $\beta$ -блокаторів знижує ризик шпитальної летальності, річної смертності та досягнення сумарної ККТ. Наявність у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН і ГГ, клінічних станів, які потребують призначення засобів інотропної підтримки, збільшує відносний ризик летальності, річної смертності та сумарної ККТ.

3. Знижує ризик шпитальної летальності та річної смертності призначення хворим на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації, препаратів із груп ІАПФ або БРА, а також статинів у середніх підтримувальних дозах (порівняно з низькими дозами).

4. Включення до фармакотерапії хворих на Q-інфаркт міокарда, що ускладнений ГСН і ГГ при шпиталізації, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів знижує ризик досягнення сумарної ККТ і повторної шпиталізації. Призначення АМР у дозі 50 мг підвищує ризик досягнення сумарної ККТ порівняно з дозою 25 мг, а еплеренон мав переваги над спіронолактоном.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у з'ясуванні впливу кардіологічних препаратів на вуглеводний обмін у хворих на ГІМ, що ускладнений ГСН на тлі ГГ.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», № держреєстрації 0114U001392 (2014–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 09.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 12.07.2019

## Відомості про авторів:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7342-9065

Капшитар Н. І., аспірант каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1997-1184

## Сведения об авторах:

Сиволап В. Д., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Капшитарь Н. И., аспирант каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Syvolap V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Kapshyhtar N. I., MD, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Мартишин О. О. Stent for life: сучасна допомога при інфаркті міокарда в Україні. *Український медичний часопис*. 2017. URL.: <https://www.umj.com.ua/article/114479/stent-for-life-suchasna-dopomoga-pri-infarkti-miokarda-v-ukrayini>
- [2] Колесник М. Острый инфаркт миокарда: что нового? *Український медичний часопис*. 2017. URL.: <https://www.umj.com.ua/article/115273/ostryj-infarkt-miokarda-cto-novogo>
- [3] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. Issue 14. P. 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
- [4] Пархоменко О. М., Кожухов С. М. Гостра серцева недостатність у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST на ЕКГ. *Медицина неотложных состояний*. 2014. №3(58). С. 28–34.
- [5] Аметов А. С., Пуговкина Я. В., Черникова Н. А. Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решение. *Медицинский совет*. 2016. №3. С. 98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-98-105
- [6] Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В. Н. Каретникова и др. *Кардиология*. 2012. Т. 52. №1. С. 26–31.
- [7] Наказ МОЗ України «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST» від 02.07.2014 р. №455. URL.: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17>
- [8] Killip T. 3rd, Kimball J. T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967. Vol. 20. Issue 4. P. 457–464. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9
- [9] American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control / E. S. Moghissi, et al. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. Issue 6. P. 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029
- [10] Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction / G. Koraüevüi et al. *Vojnosanit Pregl.* 2014. Vol. 71. Issue 9. P. 858–869. doi: 10.2298/VSP121103017K
- [11] Impact of hyperglycemia in patients with STsegment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial / D. Planer, et al. *Int J Cardiol.* 2013. Vol. 167. Issue 6. P. 2572–2579. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054
- [12] Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry) / C.K. Naber, et al. *Am J Cardiol.* 2009. Vol. 103. Issue 5. P. 583–587. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005
- [13] Hypo- and Hyperglycemia Predict Outcome in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Data From EPHEBUS / C. Ukena, et al. *Journal of cardiac failure*. 2012. Vol. 18. Issue 6. P. 439–445. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.002
- [14] The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B. Pitt, et al. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. Issue 10. P. 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
- [15] Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. 2013. Vol. 73. Issue 13. P. 1451–1462. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z
- [16] Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia / J. I. Davies, et al. Diabetologia*. 2004. Vol. 47. Issue 10. P. 1687–1694. doi: 10.1007/s00125-004-1510-8
- [17] 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128. Issue 16. P. 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- [18] Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER) / M. Asakura, et al. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. Vol. 29. Issue 2. P. 179–85. doi: 10.1007/s10557-014-6565-2
- [19] Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients / Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994. Vol. 343. Issue 8893. P. 311–22. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91161-4
- [20]  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature / J. J. DiNicolantonio, et al. *Open Heart*. 2015. Vol. 2. Issue 1. e.000230. doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
- [21] Effect of  $\beta$ -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction / Jin Joo Park, et al. *Journal of the American Heart*. 2018. Vol. 7. e007567. doi.org/10.1161/JAHA.117.007567
- [22] The Effectiveness of  $\beta$ -Blockers After Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes / C. G. McDonald, et al. *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. Issue 9. P. 2113–2117. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2113>
- [23] Outcomes of "diabetes-friendly" vs "diabetes-unfriendly"  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction / A.R. Zullo, et al. *Diabetes Obes Metab*. 2018. Vol. 20. Issue 12. P. 2724–2732. doi: 10.1111/dom.13451
- [24] Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization / A. Takara, et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2010. Vol. 9. Issue 1. doi: 10.1186/1475-2840-9-1
- [25] Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M. A. Pfeffer, et al. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. Issue 20. P. 1893–1906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
- [26] Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes / M. J. Junttila, et al. *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7. Issue 10. P. 1396–1403. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.07.031
- [27] Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. Cannon, et al. *N Engl J Med*. 2004. Vol. 350. Issue 15. P. 1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- [28] 013 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, et al. *Circulation*. 2013. Vol. 127. Issue 4. P. 362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742c6f
- [29] Сусеков А. В., Горнякова Н. Б., Бойцов С. А. Завершенные клинические исследования с розувастатином из проекта ГАЛАКТИКА. *Болезни сердца и сосудов*. 2010. №2. С. 26–36.
- [30] TCTAP A-093 Effects of Statin Intensity on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients / Doyeon Hwang, et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. Vol. 71. Issue 16. P. 553. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.167

## References

- [1] Martysyn, O. O. (2017) Stent for life: suchasna dopomoha pry infarkti miokarda v Ukraini [Stent for life: current assistance with myocardial infarction in Ukraine]. *Український медичний часопис*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/article/114479/stent-for-life-suchasna-dopomoga-pri-infarkti-miokarda-v-ukrayini> [in Ukrainian].
- [2] Kolesnyk, M. (2017) Ostryj infarkt miokarda: chto novogo? [Acute myocardial infarction: what's new?]. *Український медичний часопис*. Retrieved from <https://www.umj.com.ua/article/115273/ostryj-infarkt-miokarda-cto-novogo> [in Russian].
- [3] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J*, 33(14), 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
- [4] Parkhomenko, O. M., & Kozhukhov, S. M. (2014) Hostra sertseva nedostatnist u khvorykh na hostryi infarkt miokarda z elevatsiiey sehmenta ST na EKG [Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction with ST elevations on ECG]. *Медицина неотложных состояний*, 3(58), 28–34. [in Ukrainian].
- [5] Ametov, A. S., Pugovkina, Y. V., & Chernikova, N. A. (2016) Upravlenie giperqlikemiej pry ostrom koronarom syndrome. Problemy i reshenie [Management of hyperglycemia in acute coronary syndrome. Issues and solutions]. *Медицинский совет*, 3, 98–105. doi: 10.21518/2079-701X-2016-3-98-105 [in Russian].
- [6] Karetnikova, V. N., Belenkova, Yu. A., Zykov, M. V., Kashtalov, V. V., Gruzdeva, O. V., & Barbarash, O. L. (2012) Uroven' glikemie kak marker prognoza u bol'nykh infarktom miokarda s pod'yemom segmenta ST [Level of Glycemia as a Marker of Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With ST Segment Elevation]. *Кардиология*, 52(1), 26–31. [in Russian].

- [7] Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovany klinichnyy protokol ekstreynoi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospezializovanoi) dopomohy khvorym na hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST» vid 02.07.2014 r. №455 [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care for patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation» from July 02, 2014 №455] Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-14#n17> [in Ukrainian].
- [8] Killip, T. 3rd, & Kimball, J. T. (1967) Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardio*, 20(4), 457–464. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9
- [9] Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., et al. (2009) American association of clinical endocrinologists and american diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119–1131. doi: 10.2337/dc09-9029
- [10] Korachević, G., Vasiljević, S., Velicković-Radovanović, R., Sakac, D., Obradović, S., Damjanović, M., et al. (2014) Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*, 71(9), 858–869. doi: 10.2298/VSP121103017K
- [11] Planer, D., Witzembichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Xu, K., et al. (2013) Impact of hyperglycemia in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The HORIZONS-AMI trial. *Int J Cardiol*, 167(6), 2572–2579. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.054
- [12] Naber, C. K., Mehta, R. H., Jünger, C., Zeymer, U., Wienbergen, H., Sabina, G. V., et al. (2009) Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol*, 103(5), 583–587. doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.11.005
- [13] Ukena, C., Dobre, D., Mahfoud, F., Kindermann, I., Lamiral, Z., Tala, S., et al. (2012) Hypo- and hyperglycemia Predict Outcome in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Acute Myocardial Infarction: Data From EPHEsus. *Journal of cardiac failure*, 18(6), 439–445. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.03.002
- [14] Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 341(10), 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
- [15] Dhillon, S. (2013) Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*, 73(13), 1451–1462. doi: 10.1007/s40265-013-0098-z
- [16] Davies, J. I., Band, M., Morris, A., & Struthers, A. D. (2004) Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 47(10), 1687–1694. doi: 10.1007/s00125-004-1510-8
- [17] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E. Jr., Drazner, M. H., et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 128(16), 1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807
- [18] Asakura, M., Yamamoto, H., Asai, K., Hanatani, A., Hirata, K., Hirayakma, A., et al. (2015) Rationale and design of the double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial on efficacy of early initiation of eplerenone treatment in patients with acute heart failure (EARLIER). *Cardiovasc. Drugs Ther*, 29(2), 179–85. doi: 10.1007/s10557-014-6565-2
- [19] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 343(8893), 311–22. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91161-4
- [20] DiNicolantonio, J. J., Fares, H., Niazi, A. K., Chatterjee, S., D'Ascenzo, F., Cerrato, E., et al. (2015)  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2(1), e000230. doi: 10.1136/openhrt-2014-000230
- [21] Jin Joo Park, Sun-Hwa Kim, Si-Hyuck Kang, Chang-Hwan Yoon, Young-Seok Cho, Tae-Jin Youn, et al. (2018) Effect of  $\beta$ -Blockers Beyond 3 Years After Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart*, 7, e007567. doi.org/10.1161/JAHA.117.007567
- [22] McDonald, C. G., Majumdar, S. R., Mahon, J. L., & Johnson, J. A. (2005) The Effectiveness of  $\beta$ -Blockers After Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 28(9), 2113–2117. doi: 10.2337/diacare.28.9.2113
- [23] Zullo, A. R., Hersey, M., Lee, Y., Sharmin, S., Bosco, E., Daiello, L. A., et al. (2018) Outcomes of "diabetes-friendly" vs "diabetes-unfriendly"  $\beta$ -blockers in older nursing home residents with diabetes after acute myocardial infarction. *Diabetes Obes Metab*, 20(12), 2724–2732. doi: 10.1111/dom.13451
- [24] Takara, A., Ogawa, H., Endoh, Y., Mori, F., Yamaguchi, J., Takagi, A., et al. (2010) Long-term prognosis of diabetic patients with acute myocardial infarction in the era of acute revascularization. *Cardiovascular Diabetology*, 9(1). doi: 10.1186/1475-2840-9-1
- [25] Pfeffer, M. A., McMurray, J. J., Velazquez, E. J., Rouleau, J. L., Køber, L., Maggioni, A. P., et al. (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J.* 349(20), 1893–1906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
- [26] Juntila, M. J., Barthel, P., Myerburg, R. J., Mäkkilä, T. H., Bauer, A., Ulm, K., et al. (2010) Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm*, 7(10), 1396–1403. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.07.031
- [27] Cannon, C. P., Braunwald, E., McCabe, C. H., Rader, D. J., Rouleau, J. L., Belder, R., et al. (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 350(15), 1495–504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
- [28] O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E. Jr., Chung, M. K., de Lemos, J. A., et al. (2013) 2013 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. *Circulation*, 127(4), 362–425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
- [29] Susekov, A. V., Gornyakova, N. B., & Bojcov, S. A. (2010) Zavershennye klinicheskie issledovaniya s rozuvastatinom iz proyekta GALAKTIKA [Completed clinical studies with rosuvastatin from the GALAXY project]. *Bolezni serdca i sosudov*, 2, 26–36.
- [30] Doyeon Hwang, Hyun Kuk Kim, Joo Myung Lee, Ki Hong Choi, Jihoon Kim, Tae-Min Rhee, et al. (2018) TCTAP A-093 Effects of Statin Intensity on Clinical Outcomes in Acute Myocardial Infarction Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(16), 553. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.167