

Юрьева М. Ю., Дворяшина И. В.
ГБОУ ВПО «СГМУ» МЗ РФ, 163000, Архангельск, пр-кт Троицкий, д. 51

ЗНАЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Ключевые слова: сердечная недостаточность, декомпенсация ХСН, сахарный диабет 2 типа, стрессорная гипергликемия, вариабельность гликемии

For citation: Юрьева М. Ю., Дворяшина И. В. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. Кардиология. 2017;57(54):38–46

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре представлены данные о прогностическом значении гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов как с СД 2 типа, так и без ранее диагностированных нарушений углеводного обмена, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН. Анализируются результаты последних исследований, посвященных изучению вариабельности гликемии, стрессорной гипергликемии и влиянию их на прогноз у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Yuryeva M. Yu., Dvoryashina I. V.
Northern State Medical University, Troitskiy Prospekt 51, Arkhangelsk 163000

PROGNOSTIC VALUE OF GLYCEMIC VARIABILITY IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS

KEYWORDS: HEART FAILURE, DECOMPENSATED CHF, TYPE 2 DIABETES MELLITUS, STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA, GLYCEMIC VARIABILITY

For citation: Yuryeva M. Yu., Dvoryashina I. V. Prognostic value of glycemic variability in patients with decompensated chronic heart failure and diabetes mellitus. Kardiologiya. 2017;57(54):38–46

SUMMARY

The review focused on the prognostic significance of hyperglycemia and glycemia variability in patients both with type 2 DM and without previously detected disorders of carbohydrate metabolism hospitalized for decompensated CHF. Results of recent studies of glycemia variability, stress-induced hypoglycemia, and their effect on prognosis for patients with decompensated CHF were analyzed.

Хроническая СН, как исход многих ССЗ, является одной из наиболее частых причин общей смертности и инвалидизации населения. По последним эпидемиологическим данным, распространенность ХСН в настоящее время составляет около 1–2% среди взрослого населения в развитых странах и более 10% среди людей в возрасте старше 70 лет [1]. В мире более 37,7 млн. человек страдают ХСН [2]. В Российской Федерации распространенность ХСН в популяции достигает 12%, значимо превышая среднеевропейские показатели [3, 4]. Сахарный диабет (СД) 2 типа – одно из наиболее частых, тяжелых и прогностически неблагоприятных сопутствующих ХСН заболеваний. Распространенность СД у пациентов с ХСН, по разным источникам, составляет от 12 до 46%. Ежегодно число больных с данными заболеваниями увеличивается [5–7].

Значение вариабельности гликемии в период декомпенсации ХСН исследовано недостаточно, а имеющиеся немногочисленные результаты противоречивы. Остаются актуальными задачи определения оптимально-

го диапазона величины гликемии, необходимой кратности контроля гликемии, эффективных и безопасных методов борьбы с гипергликемией при декомпенсации ХСН.

Для оценки состояния проблемы в настоящее время с помощью поисковых баз PubMed и eLibrary был выполнен поиск ранее опубликованных исследований на тему контроля гликемии и вариабельности гликемии у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, с помощью поисковых терминов «ХСН», «декомпенсация ХСН», «СД 2 типа», «вариабельность гликемии», «гипергликемия» и «стрессорная гипергликемия». Исследуемая проблема представлена в основном зарубежными авторами.

Сахарный диабет и СН – влияние коморбидности на прогноз

За последние годы в литературе опубликован ряд сообщений, посвященных изучению потенциальных факторов, влияющих на прогноз при ХСН.

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***

Известно, что наличие СД является значимым фактором развития ХСН, а ХСН может способствовать возникновению и ухудшению течения и прогноза СД. Распространенность СД у пациентов со стабильным течением ХСН, по некоторым данным, достигает 24% [8]. Частота недиагностированного СД у пациентов со стабильным течением ХСН составляет около 10% [9]. Еще со времен крупнейшего Фрамингемского исследования, начатого в 1979 г., было установлено увеличение риска возникновения СН у пациентов с СД 2 типа: риск удваивался у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет и увеличивался в 5 раз у женщин такой же возрастной группы [10].

В дальнейшем результаты исследований разных лет подтверждали неблагоприятный прогноз, уточняли роль различных факторов при сочетании этих патологических состояний. Так, G. A. Nichols с соавт. установили, что распространенность и ежегодная заболеваемость ХСН возрастает с увеличением возраста пациентов, страдающих СД 2 типа, в 2–5 раз превышая данные показатели в контрольной группе. Возникновение ХСН чаще наблюдалось у пациентов с более длительным течением СД, а также у пациентов на инсулинотерапии ($p < 0,001$) [11].

Декомпенсация ХСН – одно из жизнеугрожающих состояний у пациента с ХСН, которое, как правило, требует срочной госпитализации и незамедлительного адекватного лечения. Количество повторных госпитализаций является прогностически неблагоприятным фактором. Довольно большое число исследований было проведено у пациентов с СД и декомпенсацией ХСН с целью изучения прогноза.

Результаты исследования CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) с участием 7 599 пациентов с симптомной ХСН, проведенного около 10 лет назад, показали, что риск повторных госпитализаций и летального исхода от любых причин был выше у пациентов с СД в отличие от больных без СД ($p < 0,001$ для обоих исходов) [12].

Исследования последних лет в целом свидетельствуют, что более 40% пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН, страдают СД 2 типа [13, 14]. Частота повторных госпитализаций и летального исхода в течение 30–90 дней у пациентов с СД, выписанных из стационара после лечения по поводу декомпенсации ХСН, составляет 15 и 30% соответственно [8].

Результаты крупного регистрового исследования ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry (6926 пациентов, из них 3422 (49,4%) с СД 2 типа), опубликованные в 2017 году, подтвердили неблагоприятное влияние СД на исход. Наличие ранее диагностированного СД у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, было ассоциировано с увеличением риска внутригоспитальной летальности (ОР=1,774, 95% ДИ: 1,282–2,456, $p < 0,001$), смертности от любых причин



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приёма препарата²

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // A.J.C. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

(OR=1,162; 95% ДИ: 1,020–1,325, $p=0,024$), повторных госпитализаций (OR=1,320, 95% ДИ: 1,139–1,530; $p<0,001$) в течение 1 года независимо от этиологического варианта ХСН, ФВ, почечной функции [15].

Заслуживают внимания работы, в которых проблемы коморбидности СД и декомпенсации ХСН изучались у пациентов с различной функциональной способностью ЛЖ. Результаты исследования EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), включавшего 4133 пациента с СД 2 типа, госпитализированных по поводу декомпенсации СН со сниженной сократительной способностью миокарда, ожидаемо показали более высокий уровень кардиоваскулярной смертности и повторных госпитализаций в сравнении с пациентами без диабета, причем вне зависимости от вида сахароснижающей терапии [16].

Однако сохраненная сократительная функция миокарда, по данным других исследований, судя по всему, не является защитным в отношении неблагоприятного прогноза фактором при СД. При наблюдении в течение 37 месяцев за 987 больными ХСН с сохраненной ФВ (>45%) было выявлено, что пациенты с СД также подвержены большему риску смертности от ХСН и увеличению повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в сравнении с пациентами без СД независимо от других факторов (OR=1,79, 95% ДИ: 1,37–2,35; $p<0,001$) [17]. Интересно, что в приведенном выше исследовании CHARM у пациентов с сохраненной ФВ (>40%) диабет в большей степени влиял на риск смертности и повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий (OR=2,0, 95% ДИ: 1,70–2,36) в сравнении с пациентами, имевшими сниженную ФВ (<40%) (OR=1,60, 95% ДИ: 1,44–1,77) ($p=0,0009$) [12].

Необходимо также отметить, что имеются работы, показывающие первостепенное значение диабетической нефропатии в прогнозе течения ХСН у пациентов, страдающих СД 2 типа. Так, увеличение риска неблагоприятного прогноза у таких больных установлено уже на стадии микроальбуминурии, а при наличии уремии риск смерти возрастает в 3 раза [18].

Объяснением неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и СД служат патофизиологические механизмы, включающие метаболические нарушения, фиброз миокарда, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, нарушенный гомеостаз кальция, автономную нейропатию и инсулинорезистентность [19].

Однако известны единичные работы, согласно результатам которых наличие СД 2 типа у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, не влияло на прогноз. Так, в проспективном исследовании с участием 555 пожилых пациентов (99 (18,2%) из которых страдали СД 2 типа), госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, связи наличия СД с риском госпитальной летальности выявлено не было ($p=0,346$) [20].

Значение уровня и вариабельности гликемии при СД в период декомпенсации ХСН

В настоящее время исследуются причины и факторы, усугубляющие течение ХСН в период декомпенсации. Поскольку одним из наиболее частых и неблагоприятных сопутствующих заболеваний является СД 2 типа, изучение влияния метаболических расстройств, в первую очередь декомпенсации углеводного обмена с развитием периодов гипергликемии и гипогликемии, опасной вариабельности гликемии, является актуальной задачей. Для клинической практики важным является получение рекомендаций по ведению данных пациентов в период госпитализации в отношении необходимой частоты контроля гликемии, оптимальных методов лечения при необходимости коррекции гликемии, оптимального целевого диапазона гликемии в период декомпенсации ХСН.

В исследовании с участием 6212 пациентов, госпитализированных по поводу острой СН или декомпенсации ХСН, было установлено, что гипергликемия выше 10 ммоль/л при поступлении у пациентов с СД 2 типа являлась предиктором летального исхода в течение 30 дней (OR=2,18, 95% ДИ: 1,67–2,83; $p<0,0001$). Умершие пациенты имели склонность к гипотонии, сниженную ФВ и признаки почечной недостаточности в сравнении с выжившими ($p<0,0001$; $p=0,00046$ и $p<0,0001$, соответственно) [21]. В другом исследовании также гипергликемия выше 10 ммоль/л у пациентов с СД была ассоциирована с неблагоприятными исходами: летальным исходом за период госпитализации, смертностью от любых причин в течение 1 года и повторными госпитализациями по поводу ХСН [15].

Исследование, включавшее 16524 пациента с СД, госпитализированных с признаками острой СН, показало, что гликемия более 11,1 ммоль/л была связана с риском летального исхода (OR=1,48, 95% ДИ: 1,10–2,00) и повторных госпитализаций по поводу ХСН (OR=1,39, 95% ДИ: 1,20–1,61). Другие ФР неблагоприятного исхода в исследовании не учитывались [22].

Неблагоприятное прогностическое значение СД 2 типа показано в исследовании с участием 442 пациентов, страдающих ХСН и перенесших ресинхронизирующую терапию. У 169 пациентов с СД выявлена худшая выживаемость в сравнении с пациентами без диабета ($p=0,04$). Одновременно с этим исследуемые с неудовлетворительным контролем гликемии ($HbA_{1c} >7\%$) до ресинхронизирующей терапии имели неблагоприятный жизненный прогноз в сравнении с пациентами, у которых уровень гликированного гемоглобина составлял менее 7% (OR=0,36, 95% ДИ: 0,15–0,86) [23].

Некоторые исследования показали отсутствие какой-либо связи между уровнем глюкозы плазмы у пациентов с СД и неблагоприятными исходами при деком-

пенсации ХСН. Так, опубликованные V. Novask с соавт. результаты анализа подгруппы пациентов с СД свидетельствовали, что гипергликемия более 11,0 ммоль/л (в 73,9% случаев) не влияла на летальный исход в течение 1 года ($p=0,49$). Однако отмечено, что гипонатриемия, гиперкалиемия, гипопроteinемия и снижение почечной функции являлись факторами неблагоприятного исхода в течение 1 года [24].

Крупное регистровое исследование ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry также не выявило влияния гипергликемии, зарегистрированной при поступлении в стационар по поводу декомпенсации ХСН, на годовичные показатели смертельных исходов и повторных госпитализаций [15]. Результаты исследования K. M. Dungan с соавт. не выявили влияния вариабельности гликемии на частоту повторных госпитализаций в течение 30–90 дней [25]. Следует отметить, что в данных исследованиях анализ проводился в общей выборке пациентов, включающей пациентов с СД и без СД.

Количество работ, в которых изучалась вариабельность гликемии в период госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, ограничено. В основном работы посвящены изучению вариабельности гликемии при ОКС [26–28].

В нескольких работах изучалось значение не только персистирующей гипергликемии, оцененной с помощью HbA_{1c} , но и показателей вариабельности гликемии в течение суток. В своих исследованиях авторы предлагают разные способы оценки вариабельности при декомпенсации ХСН. Как правило, это уровень стандартного отклонения, коэффициента вариации, среднего значения гликемии натощак и индекса лабильности гликемии, полученные при расчете на основании повторных измерений уровня глюкозы.

Влияние высокой вариабельности гликемии у пациентов с ХСН ишемического генеза, страдающих СД 2 типа, отмечено в наблюдении за 65 пациентами, госпитализированными с ХСН в кардиологические отделения. Было установлено, что высокая вариабельность гликемии ($SD > 2$) значимо ассоциирована со снижением ФВ ЛЖ на 15% в сравнении с пациентами с низкой вариабельностью гликемии ($SD < 2$) [29]. В приведенных выше исследованиях оценка контроля и вариабельности гликемии проводилась с помощью рутинного измерения уровня глюкозы плазмы крови с последующей математической обработкой полученных данных. Однако интересным представляется применение метода непрерывного мониторинга глюкозы (CGMS) с целью более точной и полной оценки вариабельности гликемии у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН.

Известно, что на точность результатов измерения концентрации глюкозы с помощью современных приборов (систем), обеспечивающих продленное мониторирование уровней глюкозы в интерстициальной жид-

кости, могут влиять: изменение кислотно-щелочного равновесия, нарушение перфузии тканей, некоторые лекарственные препараты и водно-электролитные нарушения [30]. Застойная СН – состояние, характеризующееся отеком и нарушением перфузии периферических тканей. Вероятно, именно поэтому в доступной литературе ограничено количество сведений о применении данного метода у пациентов в период декомпенсации ХСН.

В исследовании с участием 43 пациентов с застойной ХСН 15 из них были с выраженной гипергликемией без ранее диагностированного СД, а 28 были с СД 2 типа. Эти пациенты прошли непрерывное мониторирование гликемии амбулаторно. Значимого различия между средней абсолютной величиной относительной погрешности (MARD, mean absolute relative difference) в группе с СД и ХСН выявлено не было, что свидетельствует о возможности использования непрерывного мониторинга для контроля гликемии при декомпенсации ХСН [30].

Позже данными авторами были представлены результаты изучения точности измерений гликемии при ранее диагностированном СД 2 типа с помощью непрерывного мониторинга (CGMS iPro; Medtronic) у тех же 43 пациентов с застойной ХСН в сравнении с 32 пациентами без признаков ХСН. Пациенты с признаками ХСН были старшего возраста (62 против 58 лет; $p=0,003$), чаще встречались мужчины (66% против 37%; $p=0,02$), но уровни гликемии при поступлении (178 против 227 мг/дл; $p=0,01$) и HbA_{1c} (8,0 против 9,5%; $p=0,01$) у них были значимо ниже, чем в группе пациентов без ХСН. Среднее абсолютное различие (MAD, mean absolute difference) и MARD, как показатели достоверности определения гликемии с помощью системы продленного мониторинга, в обеих группах были сходными. Однако точность измерений гликемии CGMS с определением глюкозы во время калибровки была значимо выше у пациентов без ХСН ($p < 0,0001$), что, вероятно, ограничивает изучение данной проблемы в настоящее время [31].

Авторы, изучавшие механизмы, объясняющие неблагоприятное влияние нарушений углеводного обмена, подтверждают патологическое значение гипергликемии, как основного патогенетического расстройства, обуславливающего высокий риск наступления неблагоприятного исхода при СД и ХСН. Хроническая гипергликемия – основное патогенетическое нарушение у пациентов с СД и ХСН, ведущее к структурным перестройкам, микро- и макрососудистым осложнениям [8]. Гипергликемия и следующее за ней аномальное повышение уровня циркулирующих жирных кислот ведет к снижению поглощения глюкозы миокардом, что, в свою очередь, может являться аритмогенным фактором, ухудшающим прогноз пациентов с ХСН. Повышенная концентрация глюкозы плазмы может нарушать метаболизм кальция, механизмы

апоптоза и способствовать ремоделированию миокарда. Кроме того, результатом гипергликемии являются эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, ускоренные процессы атерогенеза и воспалительные реакции, усугубляющие течение ХСН [21].

Имеются клинические исследования, подтверждающие значение гипергликемии как провоспалительного фактора. По данным S. Clement с соавт., гипергликемия у пациентов с СД 2 типа более 15 ммоль/л в течение 5 часов была связана с увеличением уровня воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6, ИЛ-18 и фактор некроза опухоли-альфа, что могло оказывать негативное воздействие на течение застойной СН [32].

Помимо гипергликемии и высокой вариабельности гликемии, несомненно важным является изучение влияния гипогликемических состояний на прогноз у пациентов в период декомпенсации ХСН, так как гипогликемия является одним из наиболее частых осложнений (до 30% случаев) и неблагоприятных факторов, связанных с сердечно-сосудистой смертностью [33–36]. ХСН наряду с гипопроотеинемией, почечной, печеночной недостаточностью различного генеза и онкологическими заболеваниями является предиктором развития гипогликемии независимо от наличия СД [37].

Взаимоотношения между гипогликемией и ХСН не до конца изучены. Риск развития гипогликемии зависит от множества факторов и различен у разных групп пациентов [36].

Впервые случаи гипогликемии у пациентов с застойной ХСН были описаны Р.А. Tumulty и S.M. Mellinkoff в 1952 году. Авторы связывали подобные состояния с нарушением процессов глюконеогенеза в печени ввиду выраженных застойных изменений печени, выявленных при аутопсиях [38]. Позже другими авторами продемонстрирован риск развития гипогликемических состояний, в том числе и среди детей с застойной ХСН. Содержание гликогена в гепатоцитах при гистологическом исследовании оказалось крайне низким, что определяет возможные механизмы развития гипогликемических состояний в период декомпенсации ХСН [39].

Исследования, посвященные изучению роли гипогликемии в отношении прогноза у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, весьма ограничены или представлены малым объемом выборок. Часть из данных источников представляет информацию о сложностях достижения целевых значений гликемии в период госпитализации и связанным с ними риском развития гипогликемических состояний [40–43].

Результаты международного многоцентрового исследования NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation), показавшего, что интенсивный контроль гли-

кемии в отделениях реанимации и интенсивной терапии приводит к гипогликемии, повышая риск летального исхода, применимы у пациентов с декомпенсацией ХСН [44].

Роль показателей и вариабельности гликемии в период декомпенсации ХСН у пациентов без ранее диагностированного СД

По данным литературы, гипергликемия является часто встречающимся метаболическим нарушением у госпитализированных в критическом состоянии пациентов, не имевших ранее диагностированных нарушений углеводного обмена, что послужило основанием для возникновения термина «стрессорная гипергликемия».

В обзорной статье L. C. R. Pakhetra с соавт. проанализированы результаты 30 исследований, проведенных в период с 1997 по 2011 гг., и получены данные о том, что около 12% пациентов при поступлении в стационар в критическом состоянии имели гипергликемию без указания на СД в анамнезе. Интересно, что у 60% таких пациентов диагноз СД подтверждался в последующем в течение года [45].

Исследование А. Barsheshet с соавт. с участием 1122 пациентов с декомпенсацией ХСН, не имевших СД в анамнезе, показало неблагоприятное влияние гипергликемии на исход. Каждое увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л увеличивало на 31% риск внутригоспитальной летальности (ОР=1,31, 95% ДИ: 1,10–1,57; p=0,003) и на 12% – риск смерти в течение 60 дней (ОР=1,12, 95% ДИ: 1,01–1,25; p=0,04) [46].

А. Mebazaa с соавт. проанализировали влияние гипергликемии при поступлении на риск летального исхода в течение 30 дней у 6212 пациентов, госпитализированных по поводу острой ХСН или декомпенсации ХСН. Умершие пациенты имели бóльшие показатели медианы гликемии (8,9 ммоль/л) при поступлении в сравнении с выжившими (7,4 ммоль/л) (p<0,0001). Риск неблагоприятного исхода при гипергликемии был значимо выше у пациентов со сниженной ФВ (ОР=2,37, 95% ДИ: 1,57–3,59; p<0,0001) в сравнении с пациентами, имевшими сохраненную ФВ (ОР=5,41, 95% ДИ: 2,44–12,0; p<0,0001). Кроме того, умершие пациенты имели меньший ИМТ [26,1 (23,4; 30,3) кг/м²] в сравнении с выжившими [27,2 (24,1; 31,1) кг/м²] (p=0,00028) и бóльший уровень proBNP [1300 пг/мл (679,1; 2441,6) против 878,2 пг/мл (434,2; 1651,3)] (p=0,013) [21].

В последующем результаты крупного исследования с участием 16524 пациентов с клиническими признаками острой ХСН подтвердили влияние гипергликемии при поступлении на летальный исход в течение 30 дней. У пациентов без СД уровень глюкозы более 6,1 ммоль/л был ассоциирован с риском смерти от любой причины (ОР=1,26, 95% ДИ: 1,05–1,50; p<0,0001).

Гипергликемия более 9,4 ммоль/л являлась предиктором повторных госпитализаций по поводу ХСН или по другим кардиологическим причинам (ОР=1,09, 95% ДИ: 1,02–1,17; ОР=1,15, 95% ДИ: 1,07–1,24 соответственно) [22].

В ретроспективном исследовании, включавшем 208 пациентов с декомпенсацией ХСН, было установлено, что не начальная, а персистирующая в течение периода госпитализации гипергликемия более 7,8 ммоль/л была связана с большей продолжительностью ($p=0,001$) и стоимостью лечения ($p=0,01$), а также с большей частотой повторных госпитализаций в течение 6 месяцев ($p=0,03$) независимо от наличия СД. Однако связь гипергликемии с риском летального исхода авторами не была исследована [47].

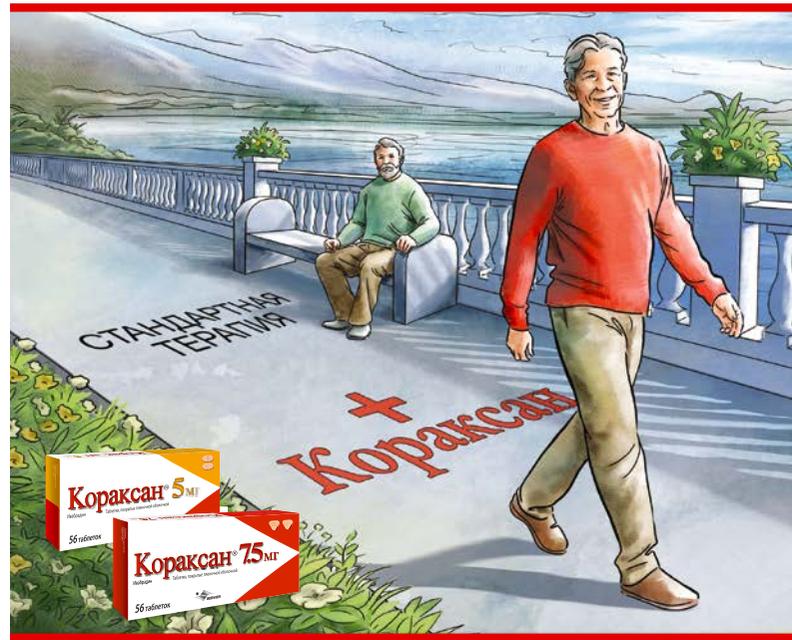
Интересные данные получены в исследовании В.К. Helfand с соавт. с участием 5428 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН. Были проанализированы следующие группы исследуемых: без СД с гликемией в период госпитализации менее 11,1 ммоль/л (I группа), с СД в анамнезе (II группа) и без СД с гликемией в период госпитализации более или равной 11,1 ммоль/л (III группа). III группа пациентов имела самое высокое среднее значение гликемии (14,35 ммоль/л) за весь период госпитализации в сравнении с пациентами, страдающими СД (10,6 ммоль/л) и без диагностированного ранее СД (6,88 ммоль/л; $p<0,001$). Риск госпитальной летальности пациентов III группы на 26% превышал таковой у пациентов без СД независимо от других факторов (симптомов ХСН, пола, возраста, расы) [48].

В исследовании P.L. Corvoisier с соавт. с участием 555 пожилых пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, также было установлено, что медиана уровня глюкозы при поступлении была значимо выше у пациентов, умерших в период госпитализации [8,1 (6,7–10,9) ммоль/л], в сравнении с выжившими [7,1 (6,0–9,1) ммоль/л, ОШ=1,56, 95% ДИ: 1,20–2,04; $p=0,001$]. Возраст умерших пациентов был также значимо выше [87,8 (83,4; 91,6) против 84,8 (80,9; 90,5) лет] ($p=0,013$). Кроме того, с риском летального исхода были ассоциированы маркеры почечной недостаточности (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение мочевины, $p=0,001$ для обоих показателей) и повреждение миокарда (повышение креатинфосфокиназы и тропонина I, $p=0,092$ и $p=0,005$ соответственно) [20].

Мультицентровое исследование с участием 5 660 пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, показало, что высокая вариабельность гликемии являлась независимым ФР внутригоспитальной летальности (ОР=4,024, 95% ДИ: 2,696–6,005; $p<0,001$) независимо от наличия ранее диагностированного СД. Кроме того, вариабельность гликемии была положительно свя-

Кораксан

Ивабрадин



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹
Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹
Улучшает прогноз при ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав: Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакологическая группа:** Антиангинальное средство. **Показания к применению:** Симптоматическая терпеливая стабильная стенокардия. Симптоматическая терпеливая стабильная стенокардия при ишемической болезни сердца у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин. при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при недостаточном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Терпеливая хроническая сердечная недостаточность. Терпеливая хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию бета-адреноблокаторами, или при переносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. **Способ применения и дозы:** Симптоматическая терпеливая стабильная стенокардия. Начальная доза препарата не должна превышать 5 мг 2 раза в сутки у пациентов моложе 75 лет (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки). Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, и если небольшая дозировка хорошо переносится и ЧСС в состоянии покоя остается более 60 ударов в минуту, доза может быть увеличена до следующего уровня. Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день. Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются, если улучшение незначительно или если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в течение 3 месяцев терапии. Терпеливая хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® для пациентов младше 75 лет составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) (для пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки) и до 10 мг (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте 75 лет и старше, если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин. В случае если ЧСС стабильно ниже 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2,5 мг (по 1/2 таблетки 5 мг 2 раза в сутки). Для всех показаний. Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, доза препарата должна быть снижена до более низкого уровня. Если ЧСС остается менее 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; ЧСС в покое менее 60 уд./мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синистральная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриоventрикулярная (AV) блокада III степени; однократное применение с мощными ингибиторами изобретательности системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (эритромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВНН (инифентин, ритонавир) и иназивидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); однократное применение с варафеном или дилтиаземом беременными и период нормализации грудью; женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Особые указания:** У пациентов с симптоматической стабильной ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного влияния на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий у таких пациентов. Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено серьезное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение. Нарушение сердечного ритма. Ивабрадин не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий. У пациентов, принимающих ивабрадин, повышена риск развития фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникает фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшей терапии ивабрадином должно быть рассмотрено повторно. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Ивабрадин не рекомендуется к применению у пациентов с AV блокадой II степени. Применение у пациентов с брадикардией. Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое опускается до значений менее 50 уд./мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата или прекратить, если ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией. Применение препарата Кораксан® совместно с БМКК, урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, противопоказано. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA. Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта. Пациентам с гипотензивной сетчаткой препарат следует принимать с осторожностью. Артериальная гипотензия: назначать с осторожностью. Фибрилляция предсердий – серьезные аритмии: прием препарата следует прекратить за 24 часа до проведения электической кардиоверсии. Кораксан® не следует назначать при введении синхронизированного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: требуется мониторинг АД. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Преположительно сочетание: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, дилтиазем или верапамил. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. Сочетания, требующие осторожности: антиагрегганты (аспирин, клопидогрел, тикагрелор), препараты, влияющие на функцию почек, ингибиторы изофермента CYP2C19, индукторы изофермента CYP3A4. **Беременность и период лактации:** Противопоказан. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Возможное восстановление временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание. **Полное действие:** Очень высокая изменчивость световосприятия (пропаганда). Частота и длительность зрительных изменений варьирует. AV блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочковая экстрасистолия; головная боль; головокружение; неконтролируемое изменение АД; фибрилляция предсердий. Не часто: ощущение сердцебиения; наджелудочковая экстрасистолия; обмороч, тошнота, запор, диарея; боль в животе, одышка, вертего, диспепсия, нарушение зрения, кожная сыпь, ангионевротический отек, астения, повышенная утомляемость, спазмы мышц, гипертонический криз, повышение концентрации холестерина в плазме крови, изменение интервала QT на ЭКГ; выраженное снижение АД; фарингит; эритроциты в моче; крапивница; недомогание. Очень редко: AV блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Передозировка:** Фармакологическое действие: Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца. Механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании II каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и регулирующие частоту сердечных сокращений (ЧСС). Кораксан® доступен в виде таблеток: «Кораксан®» (ивабрадин), покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистере (PВХАВ), По 1, 2 или 4 блистера в инструкции по медицинскому применению в пачке картонной (при разработке упаковки) на российском предприятии ООО «Сервье» – по 14 таблеток в блистере (PВХАВ), По 1, 2 или 4 блистера в инструкции по медицинскому применению в пачку картонную.

¹ Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).



Материал предназначен для специалистов.
 АО «Сервье»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7.
 Тел.: +7 495 9370700

зана с увеличением уровня натрийуретического пептида: proBNP ($r=0,0114$; $p<0,001$), NT-proBNP ($r=0,150$; $p<0,001$) и С-реактивного белка ($r=0,206$; $p<0,001$) [49].

Ряд исследований показал противоречивые результаты. Так, данные регистра ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry продемонстрировали, что гипергликемия при поступлении в стационар значимо влияла на риск внутригоспитальной летальности (независимо от пола, возраста, АД, СКФ, ФВ и этиологии ХСН), но при этом влияния на годовичные показатели летальности и повторных госпитализаций выявлено не было [15].

Неоднозначные результаты были получены и в работах, включавших в анализ показатели, характеризующие колебания гликемии в период декомпенсации ХСН. Результаты исследования К. М. Dungan с соавт. свидетельствовали, что показатель вариабельности гликемии, оцененный у 748 пациентов (11% с СД 2 типа) расчетными методами на основании 9236 измерений (в среднем 12,3 измерения у 1 пациента), не влиял на частоту повторных госпитализаций в течение 30–90 дней независимо от наличия или отсутствия СД [25]. Но при оценке влияния вариабельности гликемии у этой же группы пациентов на риск летального исхода в течение 1 года было установлено, что медиана индекса лабильности гликемии была значимо выше у умерших пациентов в сравнении с выжившими ($p=0,0003$). Увеличение как индекса лабильности гликемии (ОШ=1,32, 95% ДИ: 1,05–1,65), так и гипогликемии (ОШ=2,21, 95% ДИ: 1,07–4,65) было значимо ассоциировано с увеличением смертности при выполнении логистического регрессионного анализа [50].

Механизмы неблагоприятного влияния гипергликемии на исходы у пациентов с СН без ранее диагностированного диабета и с диабетом, вероятно, аналогичны. Не исключается, что в ряде случаев так называемая «стрессорная» гипергликемия является проявлением своевременно недиагностированного СД [45].

Следует отметить, что имеются работы, в которых не была выявлена связь между гипергликемией и неблагоприятными исходами при декомпенсации ХСН. Так, в масштабном исследовании М. Kosiborod с соавт. с участием 50532 пожилых пациентов значимой связи между уровнем глюкозы в крови при поступлении в стационар и смертностью как в течение 30 дней, так и в течение 1 года выявлено не было [51].

Отсутствие связи между гликемией при поступлении и прогнозом было продемонстрировано также в исследовании V. Novask с соавт. с участием 8246 пациентов с острой декомпенсацией ХСН. Предикторами неблагоприятного исхода в течение 1 года являлись гипонатриемия (ОР=1,54, 95% ДИ: 1,43–1,66), гиперкалиемия (ОР=1,40, 95% ДИ: 1,29–1,52), анемия (ОР=1,24, 95%

ДИ: 1,17–1,34), лейкоцитоз (ОР=1,29, 95% ДИ: 1,20–1,38), а также гипоальбуминурия (ОР=1,42, 95% ДИ: 1,30–1,56) и снижение СКФ менее 30 мл/мин (ОР=1,62, 95% ДИ: 1,51–1,73) [24].

Отсутствие влияния гипергликемии продемонстрировало и небольшое исследование с участием 100 пациентов без ранее диагностированного СД, госпитализированных с признаками острой ХСН. Ни гликемия при поступлении (ОР=0,95, 95% ДИ: 0,52–1,71; $p=0,861$), ни максимальные значения глюкозы плазмы (ОР=0,93, 95% ДИ: 0,58–1,50; $p=0,774$) не влияли на летальный исход в течение времени наблюдения (9,4 (1,3–13,6) месяцев). Предикторами неблагоприятного исхода были маркеры воспаления (фибриноген, лейкоциты) и признаки почечной недостаточности [52].

Обзор клинических рекомендаций

Учитывая результаты исследований о контроле гликемии в период декомпенсации ХСН, представляется актуальной информация об алгоритмах ведения таких пациентов: необходимой частоте измерений концентрации глюкозы плазмы, рекомендуемых целевых значениях гликемии, эффективном и безопасном лечении.

Еще в 2009 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов совместно с Американской диабетической ассоциацией на основании многочисленных исследований представила консенсус, в котором были определены целевые уровни глюкозы для пациентов в период госпитализации в зависимости от заболевания или состояния, послужившего показанием для госпитализации, в том числе для больных СД 2 типа, а также были определены показания для назначения инсулинотерапии. Следует отметить, что в данном консенсусе не были представлены рекомендации по ведению пациентов в период декомпенсации ХСН, потребовавшей госпитализации в стационар [53].

В стандартах ведения пациентов с СД 2017 г. Американской диабетической ассоциации отсутствует раздел рекомендаций для пациентов с декомпенсацией ХСН, однако имеются алгоритмы по ведению пациентов в стационаре. Рекомендуется контролировать уровень глюкозы натощак у пациентов перед приемом пищи и каждые 4–6 часов – у пациентов на парентеральном питании. Более частый контроль (каждые 30–120 мин) необходим для пациентов в период внутривенной инфузии инсулина. Гипергликемия у пациентов в стационаре определена, как уровень глюкозы плазмы крови более 7,8 ммоль/л [54], а тяжелая гипогликемия – как уровень менее 3,0 ммоль/л.

В российских алгоритмах раздел по ведению пациентов в период декомпенсации ХСН и острой ХСН также не представлен [55].

В национальных рекомендациях и рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и ХСН 2016 г., основанных на результатах крупных рандомизированных исследований, отсутствует информация о необходимой частоте измерений уровня глюкозы, целевых уровнях и оптимальных способах контроля гликемии [1, 56].

Таким образом, учитывая частое сочетание СД 2 типа и ХСН, немногочисленные имеющиеся литературные

данные относительно значения вариабельности гликемии в прогнозе и течении острой декомпенсации ХСН, невозможно окончательно сделать вывод о необходимом количестве определений уровня глюкозы, целевых значениях уровня глюкозы, приоритетном методе оценки вариабельности гликемии. Определение данных характеристик позволит выявить группы высокого риска, снизив развитие сердечно-сосудистых осложнений и улучшив прогноз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рекомендации Esc по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; (1 (141)): 7–81 [Rekomendaczi Esc po diagnostike i lecheniyu ostroj i xronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti 2016. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017; (1 (141)): 7–81].
2. Ziaeean B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13 (6):368–78. DOI:10.1038/nrcardio.2016.25.
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и др. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhjf.2017.1.2346 [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A. i dr. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (XSN). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2017;18 (1):3–40. DOI:10.18087/rhjf.2017.1.2346].
4. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. Oxford: Oxford PharmaGenesis Ltd; 2014.
5. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Поляков Д.С., Даниелян М.О. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА-ХСН, госпитальный этап). Журнал Сердечная Недостаточность. 2012;13 (1):3–8 [Fomin I. V., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V., Polyakov D. S., Danielyan M. O. i dr. Saxarnyj' diabet kak e'tiologicheskaya pri-china XSN v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federaczi (Issledovanie E'POXA-XSN, gospital'ny'j e'tap). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2012;13 (1):3–8].
6. Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Metabolic disturbances in chronic heart failure: a case for the "macho" approach with testosterone?! *Eur J Heart Fail*. 2007;9 (1):2–3. DOI:10.1016/j.ejheart.2006.07.006.
7. Leier CV, Haas GJ. Diabetes and heart failure: the role of thiazolidinediones in managing these partners in crime. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50 (1):37–9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.04.026.
8. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3 (2):136–45. DOI:10.1016/j.jchf.2014.08.004.
9. Flores-Le Roux JA, Comin J, Pedro-Botet J, Benaiges D, Puig-de Dou J, Chillarón JJ et al. Seven-year mortality in heart failure patients with undiagnosed diabetes: an observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:39. DOI:10.1186/1475-2840-10-39.
10. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979;59 (1):8–13.
11. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24 (9):1614–9.
12. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29 (11):1377–85. DOI:10.1093/eurheartj/ehn153.
13. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghide M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40 (1):7–43. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002.
14. Wang C-C, Chang H-Y, Yin W-H, Wu Y-W, Chu P-H, Wu C-C et al. TSOС-HFrEF registry: a registry of hospitalized patients with decompensated systolic heart failure: description of population and management. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32 (4):400–11.
15. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 (1):54–65. DOI:10.1002/ejhf.679.
16. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H et al. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15 (2):194–202. DOI:10.1093/eurjhf/hfs153.
17. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010;105 (3):373–7. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.041.
18. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2004; (4):14–8 [Strongin L. G., Pochinka I. G., Alejnik D. Ya., Chary'kova I. N. Prediktory' vy'zhivaemosti bol'ny'x xronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu, stradayushhix saxarnym diabetom 2 tipa. Saxarnyj' diabet. 2004; (4):14–8].
19. Kasznicki J, Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population – pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Med Sci*. 2014;10 (3):546–56. DOI:10.5114/aoms.2014.43748.
20. Le Corvoisier P, Bastuji-Garin S, Renaud B, Mahé I, Bergmann J-F, Perchet H et al. Functional status and co-morbidities are associated with in-hospital mortality among older patients with acute decompensated heart failure: a multicentre prospective cohort study. *Age Ageing*. 2015;44 (2):225–31. DOI:10.1093/ageing/afu144.
21. Mebazaa A, Gayat E, Lassus J, Meas T, Mueller C, Maggioni A et al. Association between elevated blood glucose and outcome in acute heart failure: results from an international observational cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61 (8):820–9. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.054.
22. Sud M, Wang X, Austin PC, Lipscombe LL, Newton GE, Tu JV et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36 (15):924–31. DOI:10.1093/eurheartj/ehu462.
23. Shah RV, Altman RK, Park MY, Zilinski J, Leyton-Mange J, Orencole M et al. Usefulness of hemoglobin A (1c) to predict outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;110 (5):683–8. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.04.056.
24. Novack V, Pencina M, Zahger D, Fuchs L, Nevzorov R, Jotkowitz A et al. Routine laboratory results and thirty day and one-year mortality risk following hospitalization with acute decompensated heart failure. *PLoS ONE*. 2010;5 (8):e12184. DOI:10.1371/journal.pone.0012184.

25. Dungan KM, Osei K, Nagaraja HN, Schuster DP, Binkley P. Relationship between glycemic control and readmission rates in patients hospitalized with congestive heart failure during implementation of hospital-wide initiatives. *Endocr Pract.* 2010;16 (6):945–51. DOI:10.4158/EP10093. OR.
26. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H-X, Zheng H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2013;36 (4):1026–32. DOI:10.2337/dc12–0925.
27. Okada K, Hibi K, Gohbara M, Kataoka S, Takano K, Akiyama E et al. Association between blood glucose variability and coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:111. DOI:10.1186/s12933-015-0275-3.
28. Zhang J, Li L, Zhai H, Chen H, Wang L, Li N et al. Impact of blood glucose fluctuation on endothelial dysfunction and severity of stenosis in aged acute coronary syndrome patients. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9 (11):22102–9.
29. Сиволоп В.Д., Капшитарь Н.И. Взаимосвязь вариабельности и уровня гликемии со структурно-функциональными показателями сердца у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета 2 типа. *Sciencise.* 2016;1 (3 (18)): 53–7. DOI:10.15587/2313–8416.2016.59329 [Sivolop V.D., Kapshitar' N.I. Vzaimosvyaz' variabel'nosti i urovnya glikemii so strukturno-funkcional'ny'mi pokazatelyami serdca u bol'ny'x xronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu na fone saxarного diabeta 2 tipa. *Sciencise.* 2016;1 (3 (18)): 53–7. DOI:10.15587/2313–8416.2016.59329].
30. Dungan KM, Han W, Miele A, Zeidan T, Weiland K. Determinants of the accuracy of continuous glucose monitoring in non-critically ill patients with heart failure or severe hyperglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6 (4):884–91. DOI:10.1177/193229681200600420.
31. Dungan K, Graessle K, Sagrilla C. The effect of congestive heart failure on sensor accuracy among hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15 (10):817–24. DOI:10.1089/dia.2013.0094.
32. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27 (2):553–91.
33. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia-associated mortality is not drug-associated but linked to comorbidities. *Am J Med.* 2011;124 (11):1028–35. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.07.011.
34. Sanon VP, Sanon S, Kanakia R, Yu H, Araj F, Oliveros R et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin Cardiol.* 2014;37 (8):499–504. DOI:10.1002/clc.22288.
35. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46 (8):978–82.
36. Hajji R, Elleuch M, Derbali F, Kammoun N, Zribi S. Persistent hypoglycemia revealing severe heart failure. *Journal of Gerontology & Geriatric Research.* 2016;5 (3):303. DOI:10.4172/2167–7182.1000303.
37. Aleksandrov AA, Shatskaya OA., Kuharenko SS, Drozdova EN, Bondarenko IZ, Tabidze ND et al. Heart failure, diabetes, beta-blockers and risk of hypoglycemia. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2008;4 (3):47–51. DOI:10.20996/1819-6446-2008-4-3-47-51.
38. Tumulty PA, Mellinkoff SM. The occurrence of hepatic hypoglycemia in congestive heart failure. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1952;64:75–82; discussion, 82–3.
39. Mellinkoff SM, Tumulty PA. Hepatic hypoglycemia; its occurrence in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1952;247 (20):745–50. DOI:10.1056/NEJM195211132472001.
40. Benzeng G, Schubert W, Sug G, Kaplan S. Simultaneous hypoglycemia and acute congestive heart failure. *Circulation.* 1969;40 (2):209–16.
41. Hedayati HA, Beheshti M. Profound spontaneous hypoglycaemia in congestive heart failure. *Curr Med Res Opin.* 1977;4 (7):501–4. DOI:10.1185/03007997709109340.
42. Dungan KM, Osei K, Gaillard T, Moore J, Binkley P. A comparison of continuous intravenous insulin and subcutaneous insulin among patients with type 2 diabetes and congestive heart failure exacerbation. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31 (1):93–101. DOI:10.1002/dmrr.2569.
43. Dungan K, Binkley P, Osei K. Glycemic variability during algorithmic titration of insulin among hospitalized patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Diabetes Complicat.* 2016;30 (1):150–4. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.009.
44. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367 (12):1108–18. DOI:10.1056/NEJMoa1204942.
45. Pakhetra R, Garg MK, Suryanarayana KM. Management of hyperglycemia in critical illness: review of targets and strategies. *Med J Armed Forces India.* 2011;67 (1):53–7. DOI:10.1016/S0377–1237 (11) 80015–8.
46. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2006;166 (15):1613–9. DOI:10.1001/archinte.166.15.1613.
47. Adigopula S, Feng Y, Babu V, Parperis KM, Amoateng-Adjepong Y, Zarich S. Hyperglycemia is associated with increased length of stay and total cost in patients hospitalized for congestive heart failure. *World Journal of Cardiovascular Diseases.* 2013;03 (02):245–9. DOI:10.4236/wjcd.2013.32038.
48. Helfand BKI, Maselli NJ, Lessard DM, Yarzebski J, Gore JM, McManus DD et al. Elevated serum glucose levels and survival after acute heart failure: a population-based perspective. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12 (2):119–25. DOI:10.1177/1479164114559024.
49. Oh J, Kang S-M, Jeon E-S, Kim J-J, Baek SH, Cho M-C et al. The relationship between glucose variability and in-hospital mortality in patients with acute heart failure syndrome: data from the Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Journal of Cardiac Failure.* 2015;21 (8):S123. DOI:10.1016/j.cardfail.2015.06.353.
50. Dungan KM, Binkley P, Nagaraja HN, Schuster D, Osei K. The effect of glycaemic control and glycaemic variability on mortality in patients hospitalized with congestive heart failure. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27 (1):85–93. DOI:10.1002/dmrr.1155.
51. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2009;119 (14):1899–907. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843.
52. Lazzeri C, Valente S, Attanà P, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Acute hyperglycemia and insulin resistance in acute heart failure syndromes without previously known diabetes. *Intern Emerg Med.* 2012;7 (6):497–503. DOI:10.1007/s11739-011-0597-4.
53. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32 (6):1119–31. DOI:10.2337/dc09–9029.
54. American Diabetes Association. 14. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care.* 2017;40 (Supplement 1):S120–7. DOI:10.2337/dc17-S017.
55. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus.* 2017;20 (1S): 1–112. DOI:10.14341/DM20171S8.
56. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Явелов И.С. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5 (6 S1):443–72 [Moiseev V.S., Tereshhenko S.N., Pavlikova E.P., Yavelov I.S. Diagnostika i lechenie ostroj serdechnoj nedostatochnosti. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2006;5 (6 S1):443–72].