

УДК 616.12

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-4-39-47

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТФОРМИНА И ТЕРАПИИ ДРУГИМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА

К.Ю. Николаев<sup>1</sup>, К.И. Бондарева<sup>1,2</sup>, А.Я. Ковалева<sup>2</sup>, Г.И. Лифшиц<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

ОРИГИНАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

### Основные положения

• Высокая смертность среди пациентов с острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета 2-го типа по сравнению с больными без гипергликемии в анамнезе указывает на актуальность проблемы. Лечение острого коронарного синдрома у пациентов с диабетом требует дополнительных усилий для установления эффективного метаболического контроля. Прием метформина ассоциирован с меньшим расчетным риском внутригоспитальной летальности и летальности в течение 6 мес. после выписки у данной группы больных.

#### Цель

Оценить влияние метформина и других сахароснижающих препаратов на госпитальный и долгосрочный прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

#### Материалы и методы

В исследование включены 63 пациента с ОКС и СД 2. Всем больным проведено клиническое обследование, оценка риска летальности и развития инфаркта миокарда по шкалам GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) на госпитальном этапе и через 6 мес. после госпитализации.

#### Результаты

Прием метформина ассоциирован с меньшим расчетным риском внутригоспитальной летальности и летальности в течение 6 мес. после выписки среди больных ОКС на фоне СД 2, а также меньшим риском наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 14 дней после их возникновения у пациентов с нестабильной стенокардией на фоне СД 2. Высокие суточные дозировки метформина также показали ассоциацию со снижением расчетного риска внутригоспитальной летальности и летальности в течение 6 мес. после выписки среди пациентов с ОКС на фоне СД 2. Обратная ассоциация между суточной дозировкой метформина и стенокардией (боль в груди, одышка) у больных ОКС и СД 2 свидетельствует о протективном эффекте высоких суточных дозировок метформина в отношении риска осложнений в течение полугода после выписки.

#### Заключение

Наряду с эффективной терапией одним из важных аспектов лечения ОКС является воздействие на сопутствующие факторы риска, в том числе контроль уровня глюкозы крови. В настоящее время определены основные группы сахароснижающих препаратов, исследуют их влияние на сердечно-сосудистые события, отдаленные эффекты и долгосрочный прогноз. Результаты представленной работы свидетельствуют о наличии кардиопротективных эффектов метформина и указывают на необходимость дальнейшего изучения метформина для подтверждения преимущества применения препарата с целью вторичной профилактики среди пациентов с ОКС и СД 2.

#### Ключевые слова

Острый коронарный синдром • Сахарный диабет 2-го типа • Сахароснижающая терапия • Метформин

Поступила в редакцию: 23.07.2021; поступила после доработки: 07.09.2021; принята к печати: 11.10.2021

Для корреспонденции: Анна Ярославовна Ковалева, a.kovaleva@inbox.ru; адрес: просп. Ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Россия, 630090

Corresponding author: Anna Ya. Kovaleva, a.kovaleva@inbox.ru; address: 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

## ESTIMATION OF METFORMIN AND OTHER SUGAR REDUCING THERAPY INFLUENCE ON THE OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIABETES MELLITUS TYPE II

K.Yu. Nikolaev<sup>1</sup>, K.I. Bondareva<sup>1,2</sup>, A.Ya. Kovaleva<sup>2</sup>, G.I. Lifshits<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Scientific Institution, Federal Research Center “Institute of Cytology and Genetics”, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; <sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

### Highlights

- The high mortality rate among patients with acute coronary syndrome on the background of diabetes mellitus type 2 compared with patients without such a history indicates the urgency of the problem. To provide effective metabolic control the treatment of acute coronary syndrome in diabetic patients requires additional efforts. Metformin intake leads to, as it is estimated, a lower hospital mortality risk and after hospital lethality during 6 months.

#### Aim

To study the influence of hypoglycemic therapy on hospital and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes type 2.

#### Methods

The study included 63 patients with ACS and type 2 diabetes. All patients had a clinical examination, assessment of mortality risk and myocardial infarction on GRACE scale (Global Registry of Acute Coronary Events) and TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) in-hospital and six months after hospitalization.

#### Results

Metformin is associated with a lower estimated risk of in-hospital mortality and within 6 months after discharge in patients with acute coronary syndrome on the background of type 2 diabetes and with less risk of adverse cardiovascular events within 14 days of their occurrence in patients with unstable angina pectoris on the background of diabetes. High daily doses of metformin have also been associated with a decrease in the estimated risk of in-hospital mortality and within 6 months after discharge in patients with ACS associated with diabetes. The inverse association between the daily dosage of metformin and the presence of angina pectoris in patients with ACS and diabetes type 2 indicates a protective effect of metformin high daily dosages in relation to the risk of complications within six months after the discharge from hospital.

#### Conclusion

One of the important aspects of ACS treatment, along with effective therapy, is the impact on concomitant risk factors, including blood glucose control. The main groups of hypoglycemic drugs have currently been identified; their effect on cardiovascular events, long-term effects and long-term prognosis are being investigated.

#### Keywords

Acute coronary syndrome • Diabetes mellitus type 2 • Hypoglycemic therapy • Metformin

*Received: 23.07.2021; received in revised form: 07.09.2021; accepted: 11.10.2021*

### Список сокращений

ИМ	– инфаркт миокарда	ОКСпST	– острый коронарный синдром с подъемом ST
НС	– нестабильная стенокардия	СД	– сахарный диабет
ОКС	– острый коронарный синдром	СМ	– сульфаниламочевина
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема ST		

### Введение

По данным на 2021 г., патологии сердечно-сосудистой системы являются первоочередной причиной смертности на территории Российской Фе-

дерации (46,3%). В 2018 г. смертность от ишемической болезни сердца составила 52,6% в структуре болезней системы кровообращения [1]. Сахарный диабет (СД) служит независимым фактором риска

атеросклероз-ассоциированных болезней системы кровообращения, при этом более половины пациентов на момент постановки диагноза страдают ишемической болезнью сердца. До 60% больных СД имеют «немые» либо малосимптомные формы инфаркта миокарда (ИМ); среди данных больных в 2–3 раза выше смертность при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [2].

Наряду с эффективной терапией одним из важных аспектов лечения ОКС является воздействие на сопутствующие факторы риска, в том числе контроль уровня глюкозы крови [3]. В настоящее время определены основные группы сахароснижающих препаратов, активно исследуют их влияние на сердечно-сосудистую систему, разработаны стандарты лечения больных СД 2, ОКС. Вместе с тем необходимо следовать принципу индивидуализации лечения и учитывать наличие сопутствующих патологий, особенности течения заболевания. Несмотря на то что ассоциация между ОКС и СД 2 подтверждена, какое влияние оказывает сахароснижающая терапия на исходы ОКС у пациентов с СД 2, неизвестно. Также остается неясным, влияют ли противодиабетические препараты на будущий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и уязвимой бляшкой. Возможно, что сопутствующие кардиопротективные эффекты сахароснижающих препаратов также воздействуют на прогноз у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией (НС).

**Цель работы** – оценить влияние метформина и других сахароснижающих препаратов на госпитальный и долгосрочный прогноз у пациентов с ОКС на фоне СД 2.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 34» (Новосибирск, Россия) с 20 ноября 2018 г. по 28 апреля 2019 г., включены 63 пациента. Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения (протокол № 15 от 18.09.2018 г.).

Критерии включения: 1) СД 2 в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999 г.); 2) ОКС (ИМ или НС) по критериям Российского кардиологического общества (2017 г.); 3) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включены: 1) дети и подростки до 18 лет; 2) пациенты, чей госпитальный прогноз невозможно было оценить в связи с переводом в другое амбулаторно-поликлиническое учреждение; 3) почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин); 4) диабетический кетоацидоз. Дизайн исследования: серия случаев, открытое.

Диагноз «острый коронарный синдром» уста-

навливал врач по совокупности критериев, разработанных Европейским и Российским кардиологическими обществами (2017 г.) [4]. Диагноз «сахарный диабет» – лечащий врач в соответствии с критериями ADA, EASD (2018 г.).

Всем пациентам проведено клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, осмотр, лабораторная диагностика (общеклинический, биохимический и иммунологический анализы крови, инструментальные обследования (ЭКГ, ЭхоКГ), расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 2009 г. в модификации 2011 г.) [5]. При помощи ЭКГ определяли наличие рубцовых изменений миокарда, нарушений сердечного ритма, признаков ишемии.

Конечные точки регистрировали в течение госпитального этапа (летальные исходы по сердечно-сосудистым и иным причинам, повторный ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, острые нарушения ритма и проводимости сердца, острая сердечная недостаточность III–IV ст. по Killip). В постгоспитальном периоде, спустя 6 мес., также определены конечные точки: повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в течение полугода амбулаторного наблюдения, острое нарушение мозгового кровообращения, летальные исходы по сердечно-сосудистым и иным причинам.

Для определения риска наступления повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение двух недель после ОКС использована шкала TIMI для острого коронарного синдрома без подъема ST (ОКСбпST). В данной шкале базовым уровнем риска является показатель 4,7%. Высокий балл по данной шкале при ОКСбпST свидетельствует о наличии повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия, которая может потребовать реваскуляризации, и высоким риске сердечно-сосудистой смерти.

Для острого коронарного синдрома с подъемом ST (ОКСпST) по шкале TIMI также возможно определить риск наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней. Базовый уровень риска составляет 0,8% при условии отсутствия факторов риска, используемых в шкале. Кроме того, при использовании данной шкалы возможно долгосрочное прогнозирование повышения риска смерти (3 года), а также развития хронической сердечной недостаточности и их сочетания.

Риск развития ИМ и летального исхода на госпитальном этапе и в течение полугода после ОКС позволяет рассчитать шкала GRACE [6]. При помощи шкалы возможна оценка внутрибольничной летальности, развития ИМ, а также риска наступления данных событий в течение полугода после

первичного сердечно-сосудистого события. Эти данные позволяют подобрать персонализированную терапию для пациента с ОКС, определить ее интенсивность. Риск по шкале GRACE оценивают как низкий при значениях менее 109 баллов (смертность менее 1%), умеренный – при 109–140 баллах (смертность 1–3%), высокий – более 140 баллов (смертность более 3%).

Лечение пациентов выполнено в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению больных с ОКСбпСТ электрокардиограммы (2015 г.) и клиническими рекомендациями «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2016 г.). Среди 23 (36,5%) больных проведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием.

### Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Метод Колмогорова – Смирнова использован для распределения количественных признаков (среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD)); для сравнения выборок применен t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислена медиана (Me 25%; 75%). Для оценки тесноты связи между двумя признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для сравнения двух независимых выборок – U-критерий Манна – Уитни. С помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, z-критерия оценены качественные признаки. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) составил <0,05.

### Результаты

Всего в анализ включены 63 пациента, госпитализированные с ОКСпСТ и ОКСбпСТ и СД 2. Как видно из представленных клинических данных (табл. 1), в группу больных ОКСпСТ вошли 4 пациента, группу с ОКСбпСТ составили 59 участников. До госпитализации 20 (31,7%) пациентов уже перенесли чрескожное коронарное вмешательство. Избыточная масса тела отмечена у 57 (90,5%) больных.

У всех пациентов при госпитализации в кардиологическое отделение оценивали риск смерти по шкалам TIMI и GRACE независимо от дальнейшей тактики лечения. Распределение больных по степени риска по шкале GRACE представлено в табл. 2.

Большая часть пациентов (44,4%) имели умеренный риск по шкале GRACE. Большинство больных (90,5%) принимали различные сахароснижающие препараты во время стационарного лечения. Терапия была назначена до ОКС на амбулаторном этапе лечения продолжительностью от 3 мес. до 10 лет. Распределение пациентов, получавших сахароснижающие препараты, следующее: n = 25 (39,7%) – монотерапия метформином от 500 до 2 000 мг в сутки, n = 10 (15,9%) – монотерапия инсулином, n = 6 (9,5%) – комбинация инсулина и таблетированной формы препарата сульфанилмочевин (СМ) или ингибитора дипептидилпептидазы-4, n = 4 (6,3%) – комбинация метформина и таблетированного препарата из группы СМ, n = 12 (19,0%) – монотерапия таблетированной формы препарата СМ и n = 6 (9,5%) – без терапии.

Сопоставление подгрупп пациентов, получающих

различные сахароснижающие препараты, по клиническим, анамнестическим и лабораторным характеристикам представлено в табл. 3.

Определено, что у пациентов, принимающих препараты СМ, индекс массы тела выше, чем у больных, придерживающихся терапии комбинацией метформина и препаратов СМ. Кроме этого, у участников подгруппы монотерапии инсулином чаще отмечен ИМ, выше продолжительность СД и показатели глюкозы крови натощак по сравнению с больными подгруппы монотерапии метформином.

Осложнения госпитального этапа зарегистрированы у 31 (39,7%) пациента: ранняя постинфарктная стенокардия – 3 случая, отек легких – 1 случай,

**Таблица 1.** Характеристика обследованных пациентов  
**Table 1.** Characteristics of the examined patients

Показатель / Index	n (%)
Общее число обследованных пациентов (м/ж) / Total number of patients (m/f)	63 21/42 (33,3/66,7)
Возраст, лет / Age, years, Me (25%; 75%)	69,0 (63,0; 77,0)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me (25%; 75%)	32,0 (28,8; 35,4)
Инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия / Myocardial infarction/unstable angina	16/47 (25,4/74,6)
Элевация ST/отсутствие / ST elevation/absence	4/59 (6,4/93,6)
Q-положительный/отсутствие / Q-positive/absence	5/58 (7,9/92,1)
Повышение тропонина I / Increased troponin I	16 (25,4)

**Таблица 2.** Распределение пациентов с острым коронарным синдромом и сахарным диабетом 2-го типа по степени риска согласно шкале GRACE

**Table 2.** Distribution of patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes risk class according to GRACE scale

Пациенты / Patients, (n)	Высокий риск / High risk, n (%)	Умеренный риск / Moderate risk, n (%)	Низкий риск / Low risk, n (%)
63	9 (14,3)	28 (44,4)	26 (41,3)

нарушения проводимости, такие как блокада ножек пучка Гиса, – 17, фибрилляция предсердий – 7, желудочковая экстрасистолия – 3 случая (табл. 4).

Отдаленные исходы (спустя 6 мес.) оценены у 58 из 63 включенных в исследование пациентов, отклик составил 92,1%. За этот период произошло 7 случаев смерти (12,1%), из них 4 (57,1%) обусловлены сердечно-сосудистыми причинами (1 случай – острый инфаркт миокарда (1,7%) и 3 случая острой сердечной недостаточности (5,2%)) и 3 (42,9%) случая по другим причинам (1 случай нозокомиальной пневмонии (1,7%), 1 случай – внебольничная пневмония (1,7%), 1 случай – синдром

диссеминированного внутрисосудистого свертывания (1,7%)). Повторная госпитализация отмечена в 21 (36,2%) случае. Структура причин повторной госпитализации: НС – 33%, ИМ – 5%, артериальная гипертензия – 10%, стентирование – 14%, коронарография – 24%, другое – 14%.

Также зарегистрировано количество дней от первичной госпитализации до летального исхода/повторной госпитализации (табл. 5).

Обнаружена значимая обратная корреляция между приемом метформина и полученными баллами по шкале GRACE ( $r = -0,332$ ;  $p = 0,008$ ). Суточная доза метформина обратно ассоциирована

**Таблица 3.** Клинические, анамнестические и лабораторные данные пациентов, получавших сахароснижающую терапию  
**Table 3.** Clinical, anamnestic and laboratory characteristics of patients with various hypoglycemic therapy

Характеристика / Characteristics	Подгруппа монотерапии метформином (1) / Metformin monotherapy subgroup (1)	Подгруппа монотерапии инсулином (2) / Insulin monotherapy subgroup (2)	Подгруппа комбинации инсулина и таблетированного препарата СМ или ДПП-4 (3) / Subgroup of a combination of insulin and a tablet preparation SM or DPP-4 (3)	Подгруппа комбинации метформина и таблетированного препарата СМ (4) / Subgroup of a combination of metformin and a tablet preparation SM (4)	Подгруппа монотерапии таблетированного препарата СМ (5) / Subgroup of monotherapy of the SM tablet preparation (5)	Подгруппа без лечения (6) / Subgroup without treatment (6)
Возраст, лет / Age, years, Me (25%; 75%)	67,0 (62,5; 74,0)	73,5 (66,5; 80,0)	64,5 (55,3; 76, 5)	69,0 (59,0; 83,5)	69,5 (68,0; 76,8)	76,5 (53,8; 83,0)
Мужской пол / Male, n, %	7 (28,0)	3 (30,0)	2 (33,3)	1 (25,0)	5 (41,7)	3 (50,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup> , Me (25%; 75%)	31,2 (27,1; 34,4)	31,4 (30,8; 32,3)	32,9 (30,6; 39,3)	26,2 (20,0; 34,3)	35,0 (30,1; 39,2)*	31,3 (25,6; 33,9)
ИМ/НС / MI/UA, n, %	4/21 (16,0/84,0)	5/5 (50,0/50,0)**	1/5 (16,7/83,3)	1/3 (25,0/75,0)	3/9 (25,0/75,0)	2/4 (33,3/66,7)
Продолжительность СД, лет / Duration of DM, years, Me (25%; 75%)	6,0 (3,0; 8,0)	18,0 (13,7; 20,0)***	9,5 (6,0; 13,0)	10,5 (6,0; 12,0)	11,0 (7,5; 14,0)	8,0 (4,0; 10,0)
Глюкоза крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L, Me (25%; 75%)	7,4 (6,4; 8,5)	11,8 (9,1; 20,2)#	10,3 (7,4; 25,1)	7,6 (5,7; 8,9)	8,6 (6,1; 9,1)	5,9 (5,0; 14,7)

**Примечание:** \* –  $p^{4-5} = 0,041$ ; \*\* –  $p^{1-2} = 0,009$ ; \*\*\* –  $p^{1-2} = 0,005$ ; # –  $p^{1-2} = 0,001$ ; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; НС – нестабильная стенокардия; СД – сахарный диабет; СМ – сульфаниламочевина.

**Note:** \* –  $p^{4-5} = 0,041$ ; \*\* –  $p^{1-2} = 0,009$ ; \*\*\* –  $p^{1-2} = 0,005$ ; # –  $p^{1-2} = 0,001$ ; BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; DPP – dipeptidyl peptidases; MI – myocardial infarction; SM – sulfonylurea; UA – instable angina.

**Таблица 4.** Осложнения на госпитальном этапе  
**Table 4.** Characteristics of complications during hospital period

Осложнение / Complication, n = 31	n (%)
Ранняя постинфарктная стенокардия / Early postinfarction angina	3 (4,8)
Отек легких / Pulmonary edema	1 (1,6)
Нарушения проводимости (блокада ножек пучка Гиса) / Conduction disturbances	17 (27,0)
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	7 (11,1)
Желудочковая экстрасистолия / Ventricular premature beats	3 (4,8)

**Таблица 5.** Исходы обследованных пациентов (n = 99)  
**Table 5.** Characteristics of patient outcomes (n = 99)

Исходы пациентов / Patient outcomes, n = 58	(n, %)
Летальный исход / Lethal	7 (12,1)
Количество дней от начала госпитализации до летального исхода / The number of days from the beginning to the hospital mortality, Me (25%; 75%)	155 (71; 219)
Повторная госпитализация / Rehospitalization	21 (36,2)
Количество дней от начала госпитализации до повторной госпитализации / The number of days from the beginning to the hospital readmission, Me (25%; 75%)	130 (84; 208)

с баллами по шкале GRACE ( $r = -0,518$ ;  $p = 0,003$ ); и обратно связана с наличием жалоб на боль в груди и/или одышку через 6 мес. после первой госпитализации ( $r = -0,377$ ;  $p = 0,034$ ) (табл. 6).

Так как среди обследованных лиц преобладали больные с НС, проведен корреляционный анализ для этой подгруппы пациентов (табл. 7).

Определены обратные корреляции между приемом метформина и баллами по шкале GRACE ( $r = -0,325$ ;  $p = 0,024$ ), а также приемом метформина и баллами по шкале TIMI ( $r = -0,327$ ;  $p = 0,025$ ). Выявлена обратная связь между суточной дозой препарата метформина и баллами по шкале GRACE ( $r = -0,428$ ;  $p = 0,037$ ).

### Обсуждение

При ОКС многие факторы, связанные с СД 2, такие как глюкоза крови, гипер- и гипогликемия, гликированный гемоглобин, ассоциированы с неблагоприятным исходом [7]. В то же время исследования ACCORD и ADVANCE показали, что жесткий гликемический контроль не оказывает положительного влияния на прогноз у таких пациентов, а наоборот, может приводить к эпизодам гипогликемии и повышению смертности [8, 9]. Помимо обеспечения контроля гликемии многие сахароснижающие препараты имеют кардиопротективный эффект [10].

Наше исследование продемонстрировало наличие обратных ассоциаций приема метформина с баллами по шкалам GRACE и TIMI у больных ОКС на фоне СД 2.

Ранее определено, что прием метформина пациентами с СД 2 на фоне ОКС прямо ассоциирован с низкой госпитальной смертностью от всех причин [11].

Известно, что метформин – препарат первой линии лечения больных СД 2. Однако серьезным побочным действием является развитие лактатацидоза, так как при высоких концентрациях препарат блокирует глюконеогенез в печени (чаще при почечной недостаточности, гипоперфузии печени, тканевой гипоксии). При этом применение метформина, по результатам исследования DIGAMI2, снижало смертность от всех причин на 35% в отличие от использования инсулинотерапии и производных сульфонилмочевины [15].

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2019 г.), метформин противопоказан больным СД и ОКС из-за риска развития лактатацидоза при тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы. Хотя ОКС и повышает риск лактатацидоза, заболевание при приеме метформина развивается крайне редко (0,03 случая/1 000 пациенто-лет): на практике с такими ситуациями лечащий врач встречается в единичных случаях, кроме того, нет точных критериев для определения, у какого пациента разовьется лактатацидоз [1]. В реальной клинической практике решение о продолжении терапии метформином лечащий врач принимает после оценки вреда и пользы для конкретного больного. Предполагается, что кардиопротекторный эффект метформина не зависит от его гипогликемического действия. Потенциальные механизмы возникновения этого явления включают активацию пути AMPK (цАМФ-зависимая протеинкиназа) либо непосредственно, с помощью усиления АМФ-киназы, либо посредством стимуляции аденозиновых рецепторов;

**Таблица 6.** Корреляционные связи характера сахароснижающей терапии с осложнениями острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

**Table 6.** Correlation character of hypoglycemic therapy connections with complications of acute coronary syndrome in patients with diabetes type 2

Показатель / Index	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	p
Прием метформина и баллы по шкале GRACE / Metformin and GRACE scores	-0,332	0,008
Суточная доза метформина и баллы по шкале GRACE / Metformin dosage and GRACE score	-0,518	0,003
Суточная доза метформина и беспокоящая одышка/боль в груди через 6 мес. после первой госпитализации / Metformin Dosage and disturbing breathlessness/chest pain 6 months after first hospitalization	-0,377	0,034

**Таблица 7.** Корреляционные связи характера сахароснижающей терапии с осложнениями острого коронарного синдрома у пациентов с нестабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа

**Table 7.** Correlation between hypoglycemic therapy and complications of ACS in patients with unstable angina and diabetes type 2

Показатель / Index	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	p
Прием метформина и баллы по шкале GRACE / Metformin and GRACE scores	-0,325	0,024
Прием метформина и баллы по шкале TIMI / Metformin and TIMI score	-0,298	0,013
Дозировка метформина (мг/сут) и баллы по шкале GRACE / Metformin dosage (mg/day) and GRACE score	-0,428	0,037

все вышеперечисленные эффекты ингибируют открытие пор, меняющих проницаемость митохондрий при реперфузии (ее открытие приводит к активации апоптоза и гибели кардиомиоцита), и обеспечивают кардиопротекцию [12]. АМФ-киназа действует как энергетический датчик и активируется при снижении уровня аденозинтрифосфата в цитоплазме клетки [14]. Предполагается, что метформин обеспечивает кардиопротекцию путем ингибирования митохондриального комплекса I, что снижает повреждение миокарда в результате реперфузии. Блокировка комплекса не дает открыться порам, меняющим проницаемость митохондрий, и далее выходу цитохрома и активных форм кислорода с последующим апоптозом [13].

В нашем исследовании выявлено, что суточная дозировка метформина у пациентов с СД 2 при ОКС обратно ассоциирована с полученными баллами по шкале GRACE, а также наличием стенокардии через 6 мес. после первой госпитализации. Высокие концентрации метформина ингибируют комплекс I в эндотелиальных клетках и предотвращают вызванную высоким содержанием глюкозы гибель эндотелиальных клеток посредством ингибирования открытия пор [16]. При применении высоких доз метформина при реперфузии снижается гибель клеток культуры H9c2 (свободные от микоплазмы миобласты сердца). При однократной обработке высокими дозами метформина при ишемии уменьшается зона инфаркта *in vitro* и *in vivo*, терапия высокими дозами метформина непосредственно в момент ишемии снижает реперфузионную травму миокарда и вызывает торможение активации комплекса I, что сопровождается затуханием вскрытия пор. В отличие от эффекта, оказываемого

постоянным приемом метформина, действие препарата при однократном приеме не зависит от АМПК-активации. Таким образом, однократное введение высокой дозы метформина при реперфузии уменьшает повреждение сердца через модуляцию комплекса I [13].

Результаты представленной работы свидетельствуют о положительном влиянии метформина на прогноз у пациентов с ОКС и СД 2. Необходимо дальнейшее исследование препарата для подтверждения преимуществ его применения с целью вторичной профилактики среди данных больных.

### Заключение

Среди пациентов с ОКС на фоне СД 2 прием метформина обратно ассоциирован с расчетным риском летального исхода на госпитальном этапе и в течение полугода после ОКС по шкале GRACE. Суточная доза метформина также обратно связана с расчетным риском летального исхода на госпитальном этапе и в течение полугода после ОКС по шкале GRACE у данной группы больных.

### Конфликт интересов

К.Ю. Николаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.И. Бондарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Я. Ковалева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Лифшиц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетных тем № АААА-А17-117112850280-2 и № 121031300045-2.

### Информация об авторах

*Николаев Константин Юрьевич*, доктор медицинских наук заведующий лабораторией неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

*Бондарева Карина Игоревна*, клинический ординатор по специальности «кардиология» первого года обучения Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5197-9699

*Ковалева Анна Ярославовна*, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины по специальности «кардиология» федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической

### Author Information Form

*Nikolaev Konstantin Yu.*, PhD, Head of the Emergency Therapy Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

*Bondareva Karina I.*, first year clinical resident in "Cardiology" at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5197-9699

*Kovaleva Anna Ya.*, junior researcher in "Cardiology" at the Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution of Science "Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian

биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

*Лифшиц Галина Израилевна*, доктор медицинских наук заведующая лабораторией персонализированной медицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

*Lifshits Galina I.*, Phd, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution of Science “Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

#### Вклад авторов в статью

*НКЮ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*БКИ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*КАЯ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЛГИ* – вклад в концепцию и дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*NKYu* – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*BKI* – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*KAYa* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*LGI* – contribution to the concept and design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/291560-4071-2020-4103
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1-144. doi.org/10.14341/DM221S1.
3. Бондарева К.И., Николаев К.Ю. Влияние гипогликемической терапии на прогноз острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом второго типа. Под ред. А.Ю. Летягина, В.В. Климонтова. Сахарный диабет - 2019: от мониторинга к управлению. Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. 2019, С. 6-9. ISBN: 978-5-94520-042-5
4. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 103–158. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
5. GFR Calculator. National Kidney Foundation. Available at: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator) (accessed 05.02.2016).
6. Калькулятор шкалы Grace. НМИЦ Кардиологии. Режим доступа: <http://www.rusintervention.ru/специалистам/медицинские-калькуляторы/шкала-grace/>. (дата обращения 05.02.2016)
7. Bauters C., Lemesle G., de Groote P., Lambin N. A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction. Int J Cardiol. 2016;217:109-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.182
8. Buckley L.F., Dixon D.L., Wohlford G.F. 4th, Wijesinghe D.S., Baker W.L., Van Tassell B.W. Response to Comment on Buckley et al. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. Diabetes Care 2017;40:1733-1738. Diabetes Care. 2018;41(6):e86-e87. doi: 10.2337/dci17-0066.
9. Аметов А.С. Исследование ADVANCE-20 лет спустя. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (3): 11–2. doi:10.33029/2304-9529-2020-9-3-11-12
10. Gerbaud E., Darier R., Montaudon M., Beauvieux M.C., Coffin-Boutreux C., Coste P., Douard H., Ouattara A., Catargi B. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. Diabetes Care. 2019;42(4):674-681. doi: 10.2337/dc18-2047.
11. Jong C.B., Chen K.Y., Hsieh M.Y., Su F.Y., Wu C.C., Voon W.C., Hsieh I.C., Shyu K.G., Chong J.T., Lin W.S., Hsu C.N., Ueng K.C., Lai C.L. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: A Nationwide registry with propensity score-matched analysis. Int J Cardiol. 2019;291:152-157. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.021.
12. Bromage D.I., Godec T.R., Pujades-Rodriguez M., Gonzalez-Izquierdo A., Denaxas S., Hemingway H., Yellon D.M. Metformin use and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):168. doi: 10.1186/s12933-019-0972-4.
13. Mohsin A.A., Chen Q., Quan N., Rousselle T., Maceyka M.W., Samidurai A., Thompson J., Hu Y., Li J., Lesnefsky E.J. Mitochondrial Complex I Inhibition by Metformin Limits Reperfusion Injury. J Pharmacol Exp Ther. 2019;369(2):282-290. doi: 10.1124/jpet.118.254300.
14. Wang, Y., Yang, Z., Zheng, G., Yu L., Yin Y., Mu N., Ma H. Metformin promotes autophagy in ischemia/reperfusion

myocardium via cytoplasmic AMPK $\alpha$ 1 and nuclear AMPK $\alpha$ 2 pathways. *Life Sciences*. 2019; 225: 64–71. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.002

15. Varjabedian L., Bourji M., Pourafkari L. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction.

*Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):181-193. doi:10.1007/s40256-018-0266-3.

16. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. Pearson. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577–1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z.

## REFERENCES

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103 (In Russian)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1-144. doi.org/10.14341/DM221S1 (In Russian)

3. Bondareva K.I., Nikolaev K.Yu. The influence of hypoglycemic therapy on the prognosis of acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus 2019: from monitoring to management. Materials of the III Russian multidisciplinary conference with international participation*. 2019, C. 6-9. ISBN: 978-5-94520-042-5 (In Russian)

4. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation 2017. *Russ J Cardiol* 2018; 23 (5): 103–158. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158 (In Russian)

5. GFR Calculator. National Kidney Foundation. Available at: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator) (accessed 05.02.2016).

6. Kal'kulyator shkaly Grace. Available at: <http://www.rusintervention.ru/специалистам/медицинские-калькуляторы/шкала-grace/> (accessed 05.02.2016) (In Russian)

7. Bauters C., Lemesle G., de Groote P., Lamblin N. A systematic review and meta-regression of temporal trends in the excess mortality associated with diabetes mellitus after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;217:109-21. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.182

8. Buckley L.F., Dixon D.L., Wohlford G.F. 4th, Wijesinghe D.S., Baker W.L., Van Tassel B.W. Response to Comment on Buckley et al. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care* 2017;40:1733-1738. *Diabetes Care*. 2018;41(6):e86-e87. doi: 10.2337/dci17-0066.

9. Ahmetov A.S. ADVANCE study – 20 years later.

*Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2020; 9 (3): 11–2. doi:10.33029/2304-9529-2020-9-3-11-12 (In Russian)

10. Gerbaud E., Darier R., Montaudon M., Beauvieux M.C., Coffin-Boutreux C., Coste P., Douard H., Ouattara A., Catargi B. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(4):674-681. doi: 10.2337/dc18-2047.

11. Jong C.B., Chen K.Y., Hsieh M.Y., Su F.Y., Wu C.C., Voon W.C., Hsieh I.C., Shyu K.G., Chong J.T., Lin W.S., Hsu C.N., Ueng K.C., Lai C.L. Metformin was associated with lower all-cause mortality in type 2 diabetes with acute coronary syndrome: A Nationwide registry with propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol*. 2019;291:152-157. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.021.

12. Bromage D.I., Godec T.R., Pujades-Rodriguez M., Gonzalez-Izquierdo A., Denaxas S., Hemingway H., Yellon D.M. Metformin use and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):168. doi: 10.1186/s12933-019-0972-4.

13. Mohsin A.A., Chen Q., Quan N., Rousselle T., Maceyka M.W., Samidurai A., Thompson J., Hu Y., Li J., Lesnefsky E.J. Mitochondrial Complex I Inhibition by Metformin Limits Reperfusion Injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;369(2):282-290. doi: 10.1124/jpet.118.254300.

14. Wang, Y., Yang, Z., Zheng, G., Yu L., Yin Y., Mu N., Ma H. Metformin promotes autophagy in ischemia/reperfusion myocardium via cytoplasmic AMPK $\alpha$ 1 and nuclear AMPK $\alpha$ 2 pathways. *Life Sciences*. 2019; 225: 64–71. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.002

15. Varjabedian L., Bourji M., Pourafkari L. Cardioprotection by Metformin: Beneficial Effects Beyond Glucose Reduction. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(3):181-193. doi:10.1007/s40256-018-0266-3.

16. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. Pearson. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577–1585. doi:10.1007/s00125-017-4342-z.

**Для цитирования:** Николаев К.Ю., Бондарева К.И., Ковалева А.Я., Лифшиц Г.И. Оценка влияния метформина и терапии другими сахароснижающими препаратами на исходы заболевания при остром коронарном синдроме у пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(4): 39-47. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-39-47

**To cite:** Nikolaev K.Yu., Bondareva K.I., Kovaleva A.Ya., Lifshits G.I. Estimation of metformin and other sugar reducing therapy influence on the outcomes in patients with acute coronary syndrome and diabetes mellitus type II. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(4): 39-47. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-39-47