

Федеральное агентство научных организаций
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»



Научно-исследовательский институт кардиологии

Максимов И.В., Белокопытова Н.В., Сыркина А.Г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по новой медицинской технологии**

**«Модифицированный протокол интенсивной
гипогликемической терапии у больных острым инфарктом
миокарда»**

Томск 2017

1. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

1.1 Аннотация

Настоящая медицинская технология «**Модифицированный протокол интенсивной гипогликемической терапии у больных острым инфарктом миокарда**» разработана для лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ), имеющих фоновое заболевание сахарный диабет 2-го типа.

Технология является уникальной для Российской Федерации и мировой кардиологии. Доказано наличие прямой связи между высоким уровнем гликемии при остром инфаркте миокарда (ОИМ) у больных с нарушенным обменом углеводов и смертностью. Выполненные метаанализы обнаружили несовершенства протоколов инфузионной инсулинотерапии, примененных в крупных исследованиях для осуществления интенсивного контроля уровня гликемии (ИКГ), что повышало риск развития гипогликемий. Эти факты указали на актуальность поиска и апробации оптимального по эффективности и безопасности протокола инфузионной инсулинотерапии (ИИТ) для лечения гипергликемии у больных ОИМ.

В отличие от ранее использованного протокола интенсивной инсулинотерапии, примененного в исследовании DIGAMI-1 (1996), модифицированный нами протокол основан на текущих клинических рекомендациях достижения целевого уровня гликемии у больных ОИМ 10,0-7,8 ммоль/л. Начальная скорость введения инсулина была индивидуализирована в зависимости от уровня гликемии, согласно принципам, изложенным Arshag D. Mooradian (2006). Принципы титрации инсулина были заимствованы из протокола, примененного в исследовании D. Dilkhush et al. (2005), в котором изменение скорости введения инсулина зависело от абсолютных значений гликемии и динамики её изменения на протяжении всего периода инфузии.

Проведение адекватной гипогликемической терапии внутривенным введением инсулина в острый период ИМ для поддержки уровня синтеза макроэргических соединений, что окажет благоприятный эффект на выживаемость кардиомиоцитов в условиях острой ишемии, снизит выраженность сердечной недостаточности, частоту постинфарктных аневризм левого желудочка и других осложнений ИМ. Оптимальным методом коррекции гипергликемии в условиях ОИМ является внутривенная инфузионная инсулинотерапия. Предложенная технология включает проведение интенсивного мониторинга уровня гликемии с временными интервалами от 1-2 ч при поступлении пациента с последующим снижением кратности контроля после достижения целевого уровня гликемии. Корректировка скорости (дозы) введения раствора с инсулином проводится в зависимости от уровня и динамики концентрации глюкозы в крови. Целевым уровнем в первые сутки является гликемия 10,0-7,8 ммоль/л, во вторые и третьи сутки – ниже 8,3 ммоль/л, начиная с четвертых суток, принимались стандартные критерии достижения компенсации заболевания.

Использование технологии показано больным ОИМ, поступившим в палаты интенсивного наблюдения, и пациентам специализированных кардиологических отделений.

Масштаб новизны технологии: 2 - **новая технология для отрасли в стране**

Уровень новизны технологии: 2 - **улучшающая**

Информация о внедрении медицинской технологии

Информация о внедрении медицинской технологии	Внедрена в лечебно-диагностический процесс клиники НИИ кардиологии Томского НИМЦ (акт внедрения № 4 от 12.10.2017)
---	--

1.2 Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как фактор, повышающий риск развития ИМ и его осложнений. Основной причиной более высокой летальности больных диабетом при возникновении ОИМ является сохранение состояния гипергликемии при неэффективном использовании глюкозы в качестве энергетического субстрата в кардиомиоцитах при острой ишемии. Доказано наличие прямой связи между уровнем гликемии при ОИМ и смертностью.

Нарушения энергетического метаболизма, возникающие в сердечной мышце при СД 2-го типа, во многом напоминают таковые в миокарде при ишемии и заключаются в повышении концентрации свободных жирных кислот (СЖК), в связи с нарушением их поглощения и окисления миокардом. Снижение утилизации СЖК и поступление в клетки миокарда глюкозы в качестве источника энергии в условиях ишемии и стресса определяют повышенную восприимчивость миокарда больных диабетом к ишемии и более значимое снижение сократительной активности сердца в сравнении с миокардом больных ИБС.

Основными патофизиологическими факторами, определяющими неблагоприятное действие гипергликемии в условиях ОИМ, являются индукция процессов свободно-радикального окисления липидов и воспаления. Первопричиной активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ИМ является гипоксия. Применение различных методов достижения реперфузии миокарда как патогенетически обоснованного фактора лечения приводит к постреперфузионному притоку кислорода и служит субстратом для активации реакций ПОЛ. Интенсивный контроль гликемии с вовлечением глюкозы в процесс энергетического метаболизма у пациентов с ИМ подавляет описанные патофизиологические механизмы. Проведение адекватной гипогликемической терапии в острый период ИМ позволяет поддержать синтез макроэргических соединений, оказывает благоприятный эффект на выживаемость кардиомиоцитов в условиях острой ишемии, снижает частоту клинических проявлений сердечной недостаточности, постинфарктных аневризм левого желудочка (ЛЖ) и других осложнений ИМ. Наиболее оптимальным методом коррекции гипергликемии в условиях ОИМ является инфузионная инсулинотерапия. Выполненные исследования демонстрируют благоприятное влияние инсулинотерапии на прогноз ИМ, инсульта и аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов, страдающих СД 2-го типа. При инфузионном введении инсулина быстро снижается уровень циркулирующих СЖК. Антиоксидантные свойства инсулина связаны с ингибирующим действием на липазы и прямым влиянием на «подвижность» мембран эритроцитов, а также утилизацию гидроперекисей. Помимо снижения уровня глюкозы в крови за счет поглощения её кардиомиоцитами, инсулин

оказывает противовоспалительное, антиапоптотическое и кардиопротективное действие.

Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

1.3 Область применения

Медицинская технология разработана для применения в области кардиологии, неотложной кардиологии, оказания экстренной помощи кардиологическим больным ОИМ.

1.4 Нормативные ссылки

В настоящем документе использованы ссылки на нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).

- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».

- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения».

- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».

- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».

- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».

- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

1.5 Определения, обозначения, сокращения, ключевые слова

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИТ	инфузионная инсулинотерапия
ИКГ	интенсивный контроль гликемии
ИМ	инфаркт миокарда
ЛЖ	левый желудочек сердца
ОИТ	отделение интенсивной терапии
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СЖК	свободные жирные кислоты
СД2т	сахарный диабет 2-го типа
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство

1.6 Показания и противопоказания к использованию метода

1.6.1 Показания:

- Диагноз ОИМ при поступлении.
- Наличие в анамнезе сахарного диабета 2-го типа, подтвержденного медицинской документацией пациента.
- Наличие уровня глюкозы крови при поступлении больного выше 10,0 ммоль/л.

1.6.2 Противопоказания

Абсолютные противопоказания:

Непереносимость инсулина.

Относительные противопоказания:

Острые осложнения диабета (кетоацидоз, гиперосмолярная кома - требуют дополнительной коррекции водно-электролитного баланса).

1.7 Методика проведения медицинской технологии «Модифицированный протокол интенсивной гипогликемической терапии у больных острым инфарктом миокарда»

1.7.1 Последовательность осуществления медицинской технологии

При поступлении больного ОИМ производится экстренный забор крови для выполнения диагностических тестов, согласно принятым методическим рекомендациям по оказанию неотложной помощи больным острым коронарным синдромом, которые включают биохимический анализ крови с определением уровня гликемии. Определение уровня глюкозы капиллярной крови осуществляется в лаборатории учреждения либо у постели больного с использованием глюкометра. При определении уровня гликемии более 10,0 ммоль/л у больного ИМ начинают выполнение протокола интенсивной гипогликемической терапии. Медицинский персонал палаты интенсивной терапии устанавливает в вену больного венозный катетер для повторных заборов крови с целью последующего контроля уровня гликемии и проведения внутривенной инфузии инсулина. Применяют простой инсулин, который можно вводить как в виде болюса с определением дозы, так и в виде инфузии с определением скорости и дозы введения, согласно приведенной таблице. Внутривенное введение инсулина проводится с помощью инфузомата. Инфузионный раствор готовился из расчета 50 ЕД инсулина простого в разведении на 50 мл физиологического раствора.

Таблица 1

Модифицированный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных ОИМ с СД 2-го типа

Первые сутки: целевые уровни гликемии – 8,3-10,0 ммоль/л.	
При гликемии выше 10 ммоль/л начать инфузию инсулина со скоростью:	
Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
10,0-12,0 ммоль/л	0,5 ЕД/ч
12,0-15,0 ммоль/л	1 ЕД/ч
15,0-18,0 ммоль/л	2 ЕД/ч
18,0-22,0 ммоль/л	Болюс 6 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/ч
>22,0 ммоль/л	Болюс 10 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/ч
Через час осуществляется контроль гликемии, коррекция скорости инфузии по схеме:	
Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
< 4,0 ммоль/л	Прекратить инфузию. Болюс 25 мл 50% глюкозы. Контроль гликемии через час. Уровень глюкозы остается ниже 4,0 ммоль/л - повторить ВВ 25 мл 50% глюкозы. 4-4,5 ммоль/л – контроль через час; 7,2 и выше – продолжение инфузии в дозе, составляющей 50% от предыдущей.
4,0- 7,8 ммоль/л	Прекратить инфузию. Контроль гликемии через час. Продолжать инфузию при уровне гликемии >7,2 ммоль/л в дозе, составляющей 50% от предыдущей.
7,8-10 ммоль/л	Скорость прежняя. При снижении гликемии на протяжении 3 дальнейших измерений уменьшить скорость инфузии на 0,5 ЕД/ч.
10,0-12,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень глюкозы увеличился – увеличить скорость инфузии на 0,5 ЕД/ч.
12,0-15,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился на >2 ммоль/л от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень уменьшился на <2 ммоль/л от предыдущего значения или стал выше – увеличить скорость инфузии на 1 ЕД/ч.
15,0-18,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился на >2 ммоль/л от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень уменьшился на <2 ммоль/л от предыдущего значения или стал выше – увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/ч.
18,0-22,0 ммоль/л	Болюс 6 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/час
>22,0 ммоль/л	Болюс 10 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/ч.
< 12,0 ммоль/л после 22:00	Уменьшить скорость инфузии на 50% на протяжении ночи.

Вторые сутки:

Перевод на п/к инсулинотерапию при достижении целевых значений гликемии (6,1-7,8 ммоль/л натощак, 7,8-10 ммоль/л через 2 ч после приема пищи). Целевые уровни смягчаются с учетом индивидуальных привычных уровней гликемии у больных с длительным стажем СД 2-го типа и риском гипогликемии. Более жесткие целевые уровни принимаются для стабильных пациентов с хорошим контролем гликемии в анамнезе и для больных с впервые выявленным СД 2-го типа. Не рекомендуется снижать гликемию ниже 6,0-5,6 ммоль/л. (*Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД2, 2013-2015; рекомендации ADA, 2014 и IDF, 2013*). Не достигнуты целевые уровни гликемии, высокая лабильность уровней гликемии на 2-е сутки ОИМ требуют продолжения инфузионной инсулинотерапии. При скорости введения инсулина 1 ЕД/ч и менее с достижением целевой гликемии-продолжения инфузионной инсулинотерапии не требуется.

Примечание: при любом изменении скорости инфузии инсулина, изменении (ухудшении) клинического статуса, выполнении оперативного вмешательства (включая чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ) – контроль гликемии проводится через час. Контроль гликемии 1 раз/ч проводится, пока в течение 3 измерений её значение не стабилизируется на уровне 7,8-10,0 ммоль/л. В последующем – контроль гликемии проводится 1 раз/2-3 ч

На 2-е-3-и сутки рекомендуется консультация врача эндокринолога с определением возможности перевода больного на подкожное введение инсулина при достижении целевого уровня гликемии на 2-е сутки. В этом случае доза рассчитывается следующим образом:

(Количество ЕД инсулина за предыдущие 12 ч x 2) - 25% (от полученной дозы).

Количество единиц инсулина распределяется на 4 инъекции в сутки: перед завтраком — 35%, перед обедом — 25%, перед ужином — 30%, на ночь — 10% (от суточной дозы).

Выполнение активной гипогликемической терапии у пациентов острым коронарным синдромом (ОКС) предъявляет повышенные требования к медицинскому персоналу. Необходимость частого контроля уровня глюкозы крови, страх развития гипогликемии, высокая занятость персонала — основные факторы, ограничивающие широкое применение инфузионной инсулинотерапии (ИИТ). Ошибками во время применения протоколов ИИТ являются пропуск очередного измерения уровня глюкозы в крови и определение неверной дозы введения инсулина. По мнению специалистов, с этим связаны наблюдаемые в исследованиях высокая частота возникновения гипогликемии.

Интенсивный мониторинг гликемии является неотъемлемым компонентом ведения больных острым коронарным синдромом с СД 2-го типа, особенно при выполнении ИИТ. В условиях динамического изменения чувствительности к инсулину при физиологическом стрессе безопасное дозирование инсулина требует частого и точного измерения гликемии. В остром периоде ИМ гипергликемией считали значение глюкозы крови выше 7,8 ммоль/л. Гипогликемией считали снижение уровня глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л. Необходимо иметь в виду также тот факт, что у небольшого количества больных СД 2-го типа с длительным стажем диабета с потребностью в инсулине и без ожирения, возможно развитие клинических проявлений относительной гипогликемии при нормальном

достигнутом уровне глюкозы в крови при проведении ИИТ (уровень глюкозы крови 8,0 ммоль/л, которые исчезали при уровне выше 10,0 ммоль/л).

1.7.2 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

Оборудование:

– Электронный анализатор BIOSEN C-line Clinic для определения гексокиназным методом содержания глюкозы в сыворотке венозной крови, глюкозо-оксидазным методом - в капиллярной крови.

- Глюкометры «One Touch Select» и «One Touch Ultra» (Johnson & Johnson, США) для индивидуального контроля динамики гликемии во время пребывания пациента в палате интенсивной терапии.

- Инфузомат для внутривенной инфузии растворов.

Расходный материал:

- Биохимические реактивы для определения концентрации глюкозы в сыворотке крови.

- Тест-полоски к глюкометрам.

- Системы для внутривенного введения растворов.

- Лабораторные наборы для выполнения забора крови.

Список используемых лекарственных препаратов:

- Инсулин простой; раствор глюкозы 40-50%.

- Изотонический раствор хлорида натрия.

1.8 Осложнения и способы их устранения

Наиболее частое осложнение – гипогликемия. Тяжелая степень гипогликемии может привести к развитию гипогликемической комы. Важно своевременно диагностировать это осложнение.

По степени выраженности гипогликемическое состояние разделяют на лёгкое и тяжёлое. В первом случае человек находится в сознании и критично оценивает ситуацию, может самостоятельно поднять стремительно падающий сахар крови. Во втором случае человек может быть в сознании, но он не понимает, где находится, не может критично оценить тяжесть своего состояния и, естественно, сам себе помочь. Это состояние называется сопором. Также к тяжелой гипогликемии относят гипогликемическую кому.

Симптомы гипогликемии проявляются тем ярче, чем быстрее происходит снижение уровня глюкозы в крови. Ранние симптомы гипогликемии: бледность кожи; потливость; дрожь; сердцебиение; ощущение сильного голода; тошнота; беспокойство, невозможность сконцентрировать внимание; агрессивность.

Симптомы гипогликемии прогрессируют, когда сахар в крови критически понижен, и гипогликемическая кома уже очень близка: появляются чувство страха; нарушение поведения; спутанность сознания; дрожь; судороги в конечностях.

Основным биохимическим критерием, позволяющим диагностировать гипогликемию и оценить её тяжесть, является низкий уровень глюкозы в крови: первые симптомы гипогликемии проявляются при его снижении до 3,33-2,77 ммоль/л; при уровне гликемии 2,77-1,66 ммоль/л отмечаются все

типичные признаки гипогликемии. Потеря сознания обычно наступает при уровне глюкозы в крови 1,38-1,65 ммоль/л и ниже. Клиническая картина в сочетании с низкой гликемией дает возможность установить диагноз гипогликемической комы.

Неотложная помощь:

- При тяжелой гипогликемии струйно вводят в вену 40% раствор глюкозы (20-100 мл) до выхода пациента из комы.
- В тяжёлых случаях применяют адреналин (1 мл 0,1% раствора под кожу) или глюкокортикоиды внутривенно или внутримышечно.
- Глюкагон применяют согласно прилагаемой инструкции (при гипогликемии назначают 1 мг глюкагона внутривенно или внутримышечно).

1.9 Заключение

В клинической практике лечения ОИМ первоочередными задачами являются ограничение размеров первичного очага поражения миокарда, профилактика и лечение осложнений. Зачастую упускается такой важный момент в лечении ОИМ, как необходимость адекватного контроля уровня глюкозы крови. Как показывает ретроспективный анализ проведенного нами исследования, случаи низкоэффективного проведения гипогликемической терапии у больных ОИМ в сочетании с СД 2-го типа не являются редкими. Частота применения инфузионной инсулинотерапии в остром периоде ИМ была низкой, как и её эффективность по результатам ретроспективного анализа. Это подтвердило необходимость внедрения в работу отделения интенсивной терапии надежного и доступного алгоритма инфузионной инсулинотерапии. Анализ ранее примененных в клинических исследованиях протоколов интенсивного контроля гликемии выявил ряд существенных недостатков, увеличивающих риск развития угрожающей жизни гипогликемии. Пользуясь актуальными литературными данными, мы предложили оптимальный по своей эффективности, безопасности (в плане развития критических гипогликемий) и удобству применения протокол интенсивной гипогликемической терапии. С этой целью были уменьшены «болюсные» дозы инсулина, оптимизирована (в большей степени формализована) частота контроля уровня гликемии, что позволило своевременно корректировать дозу инсулина. Оценка эффективности модифицированного нами протокола гипогликемической терапии в остром периоде ИМ показала увеличение частоты и сокращение времени достижения целевого уровня гликемии в остром периоде ИМ. Отмечено было и снижение частоты развития гипогликемических состояний в сравнении с пациентами, получавшими нерегламентированную гипогликемическую терапию. Если следовать логике известного в кардиологии тезиса «спасенное время – спасенный миокард», преимущество оптимизированного протокола ИИТ становится очевидным.

При анализе клинических данных было обнаружено, что выполнение в остром периоде ИМ интенсивного контроля гликемии с использованием модифицированного протокола ИИТ способствовало улучшению клинического течения заболевания у пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, применение модифицированного протокола ИИТ у больных ОИМ с СД 2-го типа позволит достигнуть целевого уровня гликемии в течение первых суток заболевания, предупредить развитие гипогликемических состояний, угрожающих жизни больного, и снизить частоту осложнений ИМ, уменьшить сроки пребывания больного на койке и его реабилитации.

Несмотря на описанные преимущества применяемого нами модифицированного протокола ИИТ, следует помнить, что применение «бумажных» протоколов неизбежно сопряжено с ошибками со стороны медицинского персонала. Такие ошибки могут привести к неэффективному контролю гликемии и развитию гипогликемий, ухудшающих прогноз у больных ИМ. Перспективно применение компьютеризированных протоколов и калькуляторов доз инсулина, позволяющих с высокой точностью рассчитывать необходимую скорость введения препарата. Наиболее оптимальным является применение систем непрерывного мониторинга уровня гликемии, что позволяет контролировать эффективность снижения/повышения глюкозы в крови, своевременно выявлять и предупреждать состояние гипогликемии. Появляются исследования, демонстрирующие высокую безопасность применения указанных методов даже в случае жесткого диапазона целевых значений гликемии. Внедрение этих новых технологий открывает возможности дальнейшего улучшения прогноза у пациентов с ИМ в сочетании с СД 2-го типа.

1.10 Библиография

Библиографические данные методических рекомендаций по применению новой медицинской технологии, научных публикаций, связанных с разработкой данной медицинской технологии (при наличии)	1. Федотова А.И., Максимов И.В., Реброва Т.Ю. с соавт. Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14, № 2.- С. 25-30.
--	---

2. ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРОЙ БУДЕТ ОСУЩЕСТВЛЯТЬСЯ ВНЕДРЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Наличие лицензии на осуществление медицинской деятельности с указанием перечня работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи; специализированной медицинской помощи; высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Должна включать в себя профилактику, диагностику и лечение заболеваний и состояний, требующих использования функциональных методов исследования, а также медицинскую реабилитацию по профилю «кардиология» и «терапия».

3. ТРЕБОВАНИЕ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Медицинская технология предназначена для врачей палаты интенсивной терапии, врачей кардиологов.

**4. ТРЕБОВАНИЯ К ОСНАЩЕНИЮ И ИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ,
НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ УСПЕШНОГО ВНЕДРЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗА
ПРЕДЕЛАМИ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКА ТЕХНОЛОГИИ**
Особых требований нет.