

Уровень гликемии и прогноз острых коронарных синдромов у больных сахарным диабетом 2 типа

Л.А. Иванова

Кафедра эндокринологии ФПК и ППС
ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет

Известно, что сахарный диабет (СД) 2 типа ассоциируется с важнейшими факторами риска ишемической болезни сердца – артериальной гипертензией и дислипидемией. Однако заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца у пациентов с СД превышает ожидаемые их уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс [1–3]. В крупных клинических исследованиях установлена прямолинейная зависимость сердечно-сосудистой смертности от уровня гликемии [4], связь прогрессирования атеросклероза с резистентностью к инсулину [5] и гиперинсулинемией [6].

Метаболические нарушения при СД могут способствовать ухудшению прогноза после перенесенного инфаркта миокарда [7, 8]. Более тщательный контроль гликемии с помощью внутривенной инфузии глюкозоинсулиновой смеси и последующее 3-месячное подкожное введение инсулина обеспечивали улучшение отдаленного прогноза больных СД 2, осложнившегося инфарктом миокарда, по сравнению с традиционной терапией пероральными гипогликемизирующими средствами [9]. Вместе с тем остается неясным, имеет ли преимущество во влиянии на прогноз больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) на фоне СД 2, активное лечение каким-либо определенным производным сульфонилмочевины, а также инсулином.

Цель исследования – сравнить прогностическое влияние интенсивного метаболического контроля гликлазидом, микронизированным глибенкламидом и инсулином, поддерживающих уровень гликемии натощак от 4,4 до 7,8 ммоль/л, у больных с ОКС, осложнившимся течением СД 2.

Материалы и методы

В исследование было включено 214 больных (93 мужчины и 121 женщина) с ОКС и подъемами сегмента ST, а также 308 пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST (209 с нестабильной стенокардией и 99 с инфарктом миокарда по результатам исследования сердечных тропонинов) – 135 мужчин и 173 женщины в возрасте от 43 до 74 лет (средний возраст $61,4 \pm 3,5$ года).

В исследование не включали больных в возрасте 75 лет и старше с тяжелыми хроническими заболеваниями внутренних органов и нарушениями их функции, которые могли оказать влияние на результаты исследования (пороки сердца, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, желудочковая тахикардия, постоянная фибрилляция предсердий, последствия перенесенного инсульта, онкологические заболевания). Из анализа исключали больных, подвергавшихся в период наблюдения хирургической реваскуляризации миокарда.

Все пациенты страдали СД 2 от 0,5 до 26 лет. При поступлении в стационар отменяли лечение метформином. Пероральную терапию гликлазидом или микронизированным глибенкламидом продолжали, если удавалось поддерживать уровень гликемии в диапазоне от 4,4 до 7,8 ммоль/л. Пациентов с гликемией более 7,8 ммоль/л переводили на лечение инсулином. В результате образовались 6 групп больных:

1-я – 78 человек, с ОКС и подъемами сегмента ST, получавших гликлазид в дозе 80–240 мг/сут в стационаре и гликлазид MB в дозе 30–120 мг/сут после выписки;

2-я – 84 человека с ОКС и подъемами сегмента ST, принимавших микронизированный глибенкламид в дозе 1,75–3,5 мг/сут;

3-я – 52 человека с ОКС и подъемами сегмента ST, получавших простой инсулин в растворе глюкозы внутривенно капельно в течение первых 3 дней пребывания в стационаре с последую-

щим переходом на 2–3 инъекции простого инсулина, при необходимости инъекцию пролонгированного инсулина перед сном.

В 4-й, 5-й и 6-й группах проводилось аналогичное лечение 107, 125 и 76 пациентов соответственно, при осложнении СД 2 ОКС без подъемов сегмента ST. Кроме гипогликемизирующей терапии все больные получали стандартное лечение ОКС.

Контролируемая терапия продолжалась в течение года. Регистрировались возникавшие осложнения и смертность на этапе стационарного лечения, через 3 и 12 мес. С каждым больным регулярно проводились беседы о необходимости тщательно выполнять все врачебные рекомендации по стандартной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии, хронической сердечной недостаточности.

Сравнение средних групповых величин по количественным признакам проводилось с помощью критерия t Стьюдента с поправкой Бонферрони, по качественным признакам – по тесту χ^2 . Достоверными признавали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1 и 3, группы больных с ОКС, получавшие три варианта гипогликемизирующей терапии, оказались сопоставимыми по возрасту, полу, продолжительности СД, частоте инфаркта миокарда и артериальной гипертензии в анамнезе, тяжести хронической сердечной недостаточности, локализации инфаркта миокарда, частоте проведения тромболитической терапии. В связи с этим предостаточно допустимым объяснить вероятные различия в течении и прогнозе ОКС влиянием гликлазида, глибенкламида и инсулина.

Частота некоторых осложнений, летальность и смертность больных с ОКС и подъемами сегмента ST, получавших инсулин, оказалась наименьшей, несколько большей – у пациентов, принимавших гликлазид, еще больше – в группе применения глибенкламида (табл. 2). Однако все эти тенденции не достигли уровня достоверности, что в известной степени может быть связано с недостаточной статистической мощностью исследования.

Три группы больных с ОКС без подъемов сегмента ST, получавших лечение тремя различными гипогликемизирующими средствами, также оказались сопоставимыми по возрасту, полу, характеру поражения миокарда, продолжительности СД, частоте инфаркта миокарда и артериальной гипертензии в анамнезе, степени тяжести хронической сердечной недостаточности (табл. 3). Это позволяло связывать вероятные различия в характере течения ОКС и прогнозе пациентов со способом гипогликемизирующей терапии.

Частота отдельных осложнений, летальность и смертность в трех группах больных с ОКС без подъемов сегмента ST, получавших различные варианты гипогликемизирующей терапии существенно не различалась. Отмечались лишь тенденции к снижению риска осложнений, уменьшению летальности и смертности при лечении инсулином или гликлазидом по сравнению с глибенкламидом (табл. 4).

Общее количество осложнений оказалось существенно меньшим среди пациентов с ОКС, имевших уровень гликемии в пределах 4,4–7,8 ммоль/л (табл. 5, 6).

Как соотносятся полученные нами данные и результаты других исследований, проведенных у подобного контингента больных? В известном проекте DIGAMI у больных СД, перенесших инфаркт миокарда, при применении глюкозоинсулиновой смеси в течение первых суток и подкожных инъекций инсулина на протяжении трех последующих месяцев отмечалось достоверное снижение смертности по сравнению со стандартным кон-

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика больных с ОКС с подъемами сегмента ST				
Показатель	Гипогликемизирующие препараты			P
	гликлазид (n=78)	глибенкламид (n=84)	инсулин (n=52)	
Возраст, годы	63,7±3,9	64,5±4,2	65,1±4,3	0,731
Мужчины/женщины	35/45	37/48	21/28	0,974/0,971
Продолжительность СД, годы	8,1±0,6	8,4±0,5	8,6±0,7	0,642
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	27	30	19	0,988
Артериальная гипертензия, %	43	47	28	0,992
Функциональные классы хронической сердечной недостаточности по NYHA, %:				
I	6	8	3	0,784
II	48	51	33	0,988
III	24	25	16	0,993
Локализация инфаркта миокарда, %:				
передняя	36	39	24	1,000
задне-диафрагмальная	23	25	16	0,993
другая	19	20	12	0,991
Тромболитическая терапия, %	42	45	29	0,990
Гипогликемизирующая терапия, %:				
диета	10	12	8	0,935
метформин 850–1700 мг/сут	4	2	2	0,674
глибенкламид, 1,75–10,5 мг/сут	37	39	27	0,931
гликлазид 30–240 мг/сут	12	15	7	0,838
инсулин	15	16	8	0,877
иАПФ, %	30	37	28	0,569
Бета-адреноблокаторы, %	33	38	30	0,579
Антагонисты кальция, %	25	21	22	0,325
Нитраты, %	41	36	31	0,533
Аспирин, %	69	80	51	0,912

тролем гликемии через 1 год (19% против 26%; $p=0,027$) и 3,4 года (33% против 44%; $p=0,011$) [9]. Улучшение прогноза в группе инсулинотерапии объяснялось более интенсивным гликемическим контролем: средний уровень глюкозы крови через час от начала лечения составлял 9,6 против 11,7 ммоль/л в контрольной группе и 8,2 против 9,0 ммоль/л соответственно при выписке из стационара. Другими предикторами смертельного исхода являлись возраст, предшествовавшая развитию инфаркта мио-

карда сердечная недостаточность, продолжительность СД, уровень глюкозы и HbA1c при поступлении больных в стационар.

Гипогликемизирующая терапия одним инсулином устраняет потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, который может повышаться при лечении некоторыми производными сульфонилмочевины. Гликлазид, в отличие от глибенкламида и глиме-пирида, в терапевтических концентрациях не взаимодействует с АТФ-зависимыми калиевыми каналами кардиомиоцитов. Клини-

Таблица 2

Частота осложнений и прогноз ОКС с подъемами сегмента ST в зависимости от характера гипогликемизирующей терапии				
Показатель	Гипогликемизирующие препараты			P
	гликлазид (n=78)	глибенкламид (n=84)	инсулин (n=52)	
Средняя гликемия натощак (ммоль/л):				
при поступлении	12,3±2,1	11,8±2,0	11,1±1,9	>0,05
при выписке	7,6±0,9	8,6±0,9	7,1±0,7	>0,05
через 3 месяца	6,5±0,8	7,4±0,8	6,4±0,6	>0,05
через 12 месяцев	6,3±0,8	7,6±0,8	6,1±0,7	>0,05
Гликозилированный гемоглобин A1c, %:				
при поступлении	10,8±1,2	10,1±1,2	9,7±1,0	>0,05
через 3 месяца	9,2±0,7	9,6±0,8	9,0±0,7	>0,05
через 12 месяцев	8,3±0,7	8,5±0,7	8,1±0,5	>0,05
Острая сердечная недостаточность 2–3 классов по Killip	8 (10,3%)	10 (11,9%)	5 (9,6%)	0,920
Кардиогенный шок	3 (3,8%)	4 (4,8%)	2 (3,8%)	0,952
Аритмия сердца:				
желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	2 (2,6%)	2 (2,4%)	1 (1,9%)	0,973
фибрилляция предсердий	17 (21,8%)	18 (21,4%)	10 (19,2%)	0,956
Тромбоз легочной артерии	2 (2,6%)	3 (3,6%)	1 (1,9%)	0,849
Рецидив ОКС	7 (9,0%)	9 (10,7%)	4 (7,7%)	0,859
Летальный исход:				
в остром периоде	6 (7,7%)	9 (10,7%)	3 (5,8%)	0,628
в стационаре	7 (9,0%)	11 (13,1%)	4 (7,7%)	0,605
Всего осложнений	46 (59%)	57 (67,9%)	30 (57,7%)	0,800
Смертность:				
за 3 месяца	8 (10,3%)	13 (15,5%)	5 (9,6%)	0,571
за год	13 (16,7%)	21 (25%)	8 (15,4%)	0,427

Таблица 3

Исходная клиническая характеристика больных с ОКС без подъемов сегмента ST				
Показатель	Гипогликемизирующие препараты			P
	гликлазид (n=107)	глибенкламид (n=125)	инсулин (n=76)	
Возраст, годы	59,4±3,0	58,6±2,7	60,3±3,2	0,878
Мужчины/женщины	46/61	55/70	34/42	0,971/0,992
Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда	72/35	84/41	53/23	0,985/0,958
Продолжительность СД, годы	5,6±0,4	5,3±0,5	5,8±0,3	0,892
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	33	39	24	0,997
Артериальная гипертензия, %	57	68	40	0,990
Функциональные классы хронической сердечной недостаточности по NYHA, %:				
I	10	13	9	0,887
II	79	88	51	0,919
III	18	24	16	0,832
Локализация инфаркта миокарда, %:				
передняя	42	44	40	0,292
задне-диафрагмальная	29	31	25	0,646
другая	23	31	17	0,888
Тромболитическая терапия, %	51	55	32	0,891
Гипогликемизирующая терапия, %:				
диета	15	17	11	0,989
метформин 850–1700 мг/сут	5	2	3	0,411
глибенкламид, 1,75–15 мг/сут	40	42	34	0,574
гликлазид 30–240 мг/сут	16	17	9	0,870
инсулин	15	19	10	0,938
иАПФ, %	37	47	36	0,504
Бета-адреноблокаторы, %	39	48	36	0,605
Антагонисты кальция, %	36	37	28	0,743
Нитраты, %	78	76	56	0,601
Аспирин, %	88	92	72	0,499

Таблица 4

Частота осложнений и прогноз ОКС без подъемов сегмента ST в зависимости от характера гипогликемизирующей терапии				
Показатель	Гипогликемизирующие препараты			P
	гликлазид (n=107)	глибенкламид (n=125)	инсулин (n=76)	
Средняя гликемия натощак (ммоль/л):				
при поступлении	13,0±1,9	12,4±2,1	12,9±1,2	>0,05
при выписке	6,9±0,7	7,7±0,8	7,0±0,6	>0,05
через 3 месяца	6,7±1,1	7,0±0,6	6,6±0,5	>0,05
через 12 месяцев	6,5±0,7	6,9±0,8	6,3±0,7	>0,05
Гликозилированный гемоглобин A1c, %:				
при поступлении	10,6±1,1	11,1±1,4	12,7±1,0	>0,05
через 3 месяца	8,7±0,6	9,3±0,5	8,4±0,8	>0,05
через 12 месяцев	7,0±1,2	7,2±0,6	6,9±0,8	>0,05
Острая сердечная недостаточность 2–3 классов по Killip	7 (6,5%)	10 (8,0%)	5 (6,6%)	0,904
Кардиогенный шок	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,715
Аритмия сердца:				
желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	1 (0,9%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0,994
фибрилляция предсердий	6 (5,6%)	7 (5,6%)	4 (5,3%)	0,483
Тромбоэмболия легочной артерии	0 (0%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0,740
ОКС с подъемом сегмента ST	5 (4,7%)	8 (6,4%)	3 (3,9%)	0,596
Летальный исход:				
в остром периоде	4 (3,7%)	7 (5,6%)	2 (2,6%)	0,442
в стационаре	4 (3,7%)	8 (6,4%)	2 (2,6%)	
Всего осложнений	23 (21,5%)	35 (28%)	14 (18,4%)	0,427
Смертность:				
за 3 месяца	6 (5,6%)	11 (8,5%)	4 (5,3%)	0,567
за год	9 (8,4%)	18 (14,4%)	7 (9,2%)	0,138

ческое значение различной селективности производных сульфонилмочевины остается предметом дискуссий, но большинство специалистов рекомендуют применять при ишемической болезни сердца препараты, селективно взаимодействующие с бета-клетками поджелудочной железы [10, 11]. По результатам нашего исследования в группе терапии гликлазидом наблюдалась тенденция к снижению количества осложнений ОКС и смертельных исходов у

больных СД 2 по сравнению с пациентами, получавшими глибенкламид. Однако эти различия не достигали уровня статистической значимости. Опасные желудочковые нарушения ритма и фибрилляция предсердий регистрировались с практически равной частотой при лечении как гликлазидом, так и глибенкламидом.

Основная цель применения инсулина при СД – снижение уровня гликемии, однако этот препарат также способен увеличивать

Таблица 5

Общее количество осложнений в период стационарного лечения ОКС при различных уровнях гликемии у больных с подъемами сегмента ST					
Уровни гликемии	1	2	3	P1-2	P3-2
	<4,4 ммоль/л (n=31)	4,4–7,8 ммоль/л (n=103)	>7,8 ммоль/л (n=80)		
гликлазид	5	44	29	0,105	0,971
глибенкламид	12	34	38	0,727	0,100
инсулин	14	25	13	0,123	0,594
Количество осложнений	34	31	68	<0,001	<0,001
из них: на гликлазиде	14	11	21	0,001	0,014
на глибенкламиде	12	14	31	0,020	0,001
на инсулине	8	6	16	0,011	0,008

Таблица 6

Общее количество осложнений в период стационарного лечения ОКС при различных уровнях гликемии у больных без подъема сегмента ST					
Уровни гликемии	1	2	3	P1-2	P3-2
	<4,4 ммоль/л (n=40)	4,4–7,8 ммоль/л (n=164)	>7,8 ммоль/л (n=104)		
гликлазид	7	61	39	0,413	0,347
глибенкламид	18	61	46	0,176	0,090
инсулин	15	42	19	0,077	0,887
Количество осложнений	18	18	36	<0,001	<0,001
из них: на гликлазиде	6	6	11	0,006	0,017
на глибенкламиде	8	9	18	0,003	0,001
на инсулине	4	3	7	0,015	0,038

кровоснабжение миокарда, снижать частоту сердечных сокращений и в результате несколько усиливать функцию сердца [12, 13]. При этом инсулинотерапия, с одной стороны, вызывает улучшение функции миокарда, но с другой – ассоциируется с повышением смертности больных с хронической сердечной недостаточностью [14, 15]. Представление о том, что тщательный метаболический контроль способен улучшить прогноз пациентов, перенесших ОКС, теоретически не вызывает возражений. Однако оно все еще не нашло подтверждения в крупных проспективных клинических исследованиях. Даже в последних европейских Рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД [16] и ведению пациентов с ОКС не указываются оптимальные способы коррекции гипергликемии у таких пациентов [17]. Очевидно, важнейшим итогом нашей работы сле-

дует считать продемонстрированную равноценность гипогликемизирующей терапии производными сульфонилмочевины и инсулином во влиянии на частоту осложнений, летальность и смертность больных СД 2, осложнившегося ОКС. Поэтому главным прогностическим фактором может быть признано достижение базального уровня гликемии от 4,4 до 7,8 ммоль/л. Эти данные хорошо согласуются с результатами исследования DIGAMI 2 [18].

Таким образом, интенсивный гликемический контроль, обеспечивающий уровень гликемии от 4,4 до 7,8 ммоль/л, достигающийся с помощью перорального приема производных сульфонилмочевины гликлазида или глибенкламида, не уступает инсулинотерапии во влиянии на частоту осложнений и прогноз у больных СД 2, осложнившимся развитием ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST.

Литература

1. Волков В.И., Серик С.А. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете 2 типа: эпидемиология, патофизиология и профилактика. *Международный журнал* 2006; 4: 41-47.
2. Aronson D., Rayfield E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1: 1-9.
3. Morgan K.P., Kapur A., Beatt K.J. Anatomy of coronary disease in diabetic patients: an explanation for poorer outcomes after percutaneous coronary intervention and potential target for intervention. *Heart* 2004; 90: 732-738.
4. Wei M., Gaskill S., Haffner S. et al. Effect of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *The Sun Antonio Heart Study. Diabetes Care* 1998; 21: 1167-1172.
5. Abbasi F., Brown B.W.Jr., Lamendola C. et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-943.
6. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 148-155.
7. Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F. et al. for the GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-1463.
8. Peterson P., Spertus J., Magid D. et al. The impact of diabetes on one-year health status outcomes following acute coronary syndromes. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 41-48.
9. Malmberg K., Ryden L., Efendic S. et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study). Effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
10. Brady P.A., Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *Am J Coll Cardiol* 1998; 31: 950-956.
11. Gribble F.M., Ashcroft F.M. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999; 42: 845-848.
12. McNulty P.H., Pfau S., Deckelbaum L.I. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol* 2000; 85: 161-165.
13. Parsonage W.A., Hetmanski D., Cowley A.J. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 508-513.
14. Davila-Roman V.G., Vedala G., Herrero P. et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 271-277.
15. Smooke S., Horwich T.B., Fonarow G.C. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 168-174.
16. Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J* 2007; 9: Suppl C: C3-C74.
17. Bassand J.-P., Hamm C.W., Adrissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.
18. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-661.