

# Гіперглікемія при гострому коронарному синдромі: прогностичне значення і сучасна тактика лікування

**Незважаючи на досягнення сучасної кардіології у сферах діагностики і лікування хвороб системи кровообігу, рівень серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні, зокрема зумовленої ішемічною хворобою серця (ІХС), продовжує зростати з року в рік.**

Найбільший приріст частоти виникнення ІХС припадає на її гострі форми – нестабільну стенокардію й інфаркт міокарда (ІМ), ризик розвитку яких, важкість перебігу, рівень пов'язаної з ними інвалідизації та смертності істотно вищі у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) порівняно із загальною популяцією. Тому виявлена в дебюті гострого коронарного синдрому (ГКС) гіперглікемія (25-50% випадків), яка сприймається клініцистами насамперед як прояв ЦД, потребує особливої уваги фахівців як щодо верифікації її причини, так і стосовно адекватного лікування хворих.

Однак підвищення рівня глюкози у крові при ГКС може мати декілька пояснень. Найчастіше гіперглікемія виявляється у хворих із супутнім ЦД, хоча близько 15-25% з них не знають про його існування на момент розвитку ГКС. У цих пацієнтів підвищений рівень глюкози в крові є ознакою достатньо тривалих розладів вуглеводного обміну і клінічно прихованого ЦД 2 типу (чи порушення толерантності до глюкози – ПТГ). Однак у 40-45% хворих без ЦД помірна гіперглікемія (переважно до 12 ммоль/л), що спостерігається в перші години ГКС, є транзиторним симптомом – проявом загальної реакції організму на стрес. Різні причини виникнення підвищеного рівня глікемії у пацієнтів з ГКС потребують неоднакових підходів до її корекції.

Актуальність вирішення цієї проблеми зумовлена ще й тим, що сьогодні отримано переконливі докази несприятливого впливу гіперглікемії на прогноз пацієнтів з ГКС. Так, за матеріалами реєстру GRACE (2004), у хворих на ЦД, госпіталізованих з приводу ГКС, відзначається більш висока госпітальна летальність при ІМ з підйомом і без підйому ST і нестабільній стенокардії (11,7; 6,3 і 3,9% відповідно), ніж в осіб без ЦД (6,4; 5,1 і 2,9% відповідно). ЦД асоціюється також з високою загальною смертністю: 7-18% – у перші 30 днів після перенесеного ГКС, 15-34% – впродовж року, понад 43% – протягом наступних п'яти років.

Про те, що настав час глибшого обговорення і раціонального вирішення проблеми гіперглікемії у хворих з ГКС, свідчить і низка опублікованих нещодавно клінічних настанов: консенсус ESC/EASD (2007), рекомендації з ведення хворих на ГКС без підйому ST (АНА/ACC, 2007) і з підйомом ST (АНА/ACC, 2009), клінічні рекомендації «Гіперглікемія та ГКС» (АНА, 2008). Їх автори наголошують на існуванні декількох проблем, зокрема:

- не встановлено достовірної поширеності гіперглікемії у пацієнтів із ГКС;
- не існує однозначного точного критерію (діапазону) патологічного рівня гіперглікемії у хворих на ГКС, який істотно погіршує прогноз;
- не визначено оптимальний метод оцінки гіперглікемії під час госпіталізації в стаціонар і подальшого її контролю;

- невідома остаточна мета лікування гіперглікемії – не встановлено ідеальний цільовий рівень глюкози крові;

- остаточно нез'ясованими залишаються патофізіологічні механізми негативного впливу гіперглікемії на прогноз;

- не визначено перелік найбільш ефективних методів корекції гіперглікемії при ГКС.

Безумовно, для вирішення цих нез'ясованих питань необхідні ґрунтовні клінічні дослідження. Проте вже сьогодні існує достатньо даних щодо ролі гіперглікемії у хворих на ГКС, а також запропоновано принципи ведення цих пацієнтів, які ми спробуємо проаналізувати у цій статті.

## Прогностичне значення гіперглікемії при ГКС

Хворі на ГКС із гіперглікемією становлять досить гетерогенну групу, до якої входять пацієнти з раніше діагностованим ЦД, особи з уперше виявленим ЦД (чи ПТГ) і пацієнти з гіперглікемією симпатоадреналового генезу. Незалежно від походження (стрес чи діабет) гіперглікемія дебюту ГКС є маркером серйозного прогнозу як у ранньому, так і у віддаленому періоді після перенесеної гострої серцево-судинної події. Про тісний взаємозв'язок між підвищеним рівнем глюкози й ризиком смерті хворих на ГКС свідчать результати низки великих досліджень, зокрема:

- метааналізу S.E. Capes et al. (2000), в якому встановлено у 3,9 раза більший відносний ризик лікарняної летальності при ІМ у пацієнтів без ЦД із глікемією понад 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) порівняно з нормоглікемічними хворими й 70% зростання цього показника у діабетичних хворих з гіперглікемією понад 10 ммоль/л (180 мг/дл) під час госпіталізації;

- великого ретроспективного дослідження Cooperative Cardiovascular Project (2005), проведеного серед 141 680 пацієнтів похилого віку із ІМ, яке продемонструвало істотне (з 13 до 77%) відносне зростання 30-денної й однорічної смертності (з 7 до 46%) залежно від ступеня підвищення рівня глюкози. Доведено, що більш високі рівні глікемії асоціюються зі значно більшим ризиком смерті у пацієнтів без ЦД. Фактично, у хворих без ЦД, але з рівнем глюкози при госпіталізації понад 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) ризик смерті впродовж перших 30 днів вищий, ніж у пацієнтів із ЦД і значно вищими показниками глюкози;

- рандомізованого проспективного клінічного дослідження CREATE-ECLA (2005), де показано, що у пацієнтів на ІМ з підйомом ST і рівнем глюкози в найнижчому квартилі 30-денна смертність нижча і становить 6,6%, тоді як у групі з найвищим квартилем глюкози – вдвічі більша (14%);

- контрольованого дослідження HI-5 (2006), де 6-місячна смертність була

достовірно вищою серед пацієнтів із середнім рівнем добової глюкози понад 8 ммоль/л (144 мг/дл).

Незважаючи на те що значна кількість досліджень була зосереджена переважно на вивченні прогностичної цінності одноразового вимірювання глікемії при госпіталізації пацієнта із ГКС, є підстави вважати суттєвішим і важливішим прогностичне значення тривалого моніторингу середньої гіперглікемії протягом усього періоду стаціонарного лікування. Про це свідчать результати окремих клінічних досліджень. Наприклад, A.M. Svensson et al. (2005) показали, що під час стаціонарного лікування при середньому рівні глюкози понад 6,7 ммоль/л (120 мг/дл) відносний ризик 30-денної смерті у пацієнтів із ГКС був на 46% більшим порівняно з хворими, що мали нижчий рівень глюкози (3,1-6,6 ммоль/л, або 56-119 мг/дл), незалежно від початкової глікемії, визначеної в найгострішому періоді. У свою чергу A. Goyal et al. встановили, що зростання вираженості глікемії протягом перших 24 год супроводжується вищою 30- і 180-денною смертністю, у той час як її зниження у цей період покращує показник виживання хворих. Ці співвідношення були притаманні тільки для пацієнтів без ЦД і не поширювалися на хворих із ЦД.

Незважаючи на це, остаточна прогностична роль вимірювань глюкози багаторазово протягом усього періоду госпіталізації хворих на ГКС сьогодні не з'ясована і, на думку експертів робочої групи консенсусу (АНА/DCC, 2008), потребує уточнення під час проведення великих клінічних досліджень.

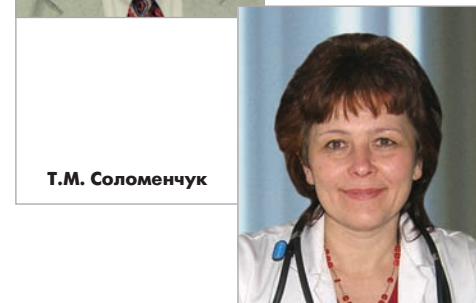
Однак, як показують дослідження, гіперглікемія в осіб без ЦД має більшу прогностичну цінність і вказує на вищий серцево-судинний ризик, ніж гіперглікемія у діабетичних пацієнтів. Пояснюється це таким чином. По-перше, деякі хворі з гіперглікемією не знають про існування у них ЦД, який розвинувся задовго до ГКС, у зв'язку з чим відповідного лікування не отримують і становлять категорію осіб надвисокого ризику. По-друге, для розвитку однакового рівня гіперглікемії в осіб без ЦД необхідний значно більш виражений стресовий стан, ніж для хворих на ЦД. По-третє, на відміну від хворих із раніше діагностованим ЦД, які завдяки анамнестичним даним від початку ГКС отримують відповідну цукрознижувальну терапію інсуліном, корекція гіперглікемії у пацієнтів без ЦД не проводять, або вона значно віддаляється, що суттєво погіршує їх прогноз.

## Ефективність корекції гіперглікемії у пацієнтів із ГКС

У зв'язку з тим, що у відомих рандомізованих клінічних дослідженнях з вивчення ефективності контролю глікемії при ГКС брали участь здебільшого пацієнти із ЦД, їх результати є неоднозначними. Дослідження DIGAMI-1 (1995) проводилося з метою оцінки



В.А. Скибчик



Т.М. Соломенчук

інтенсивності контролю за рівнем глікемії в гостру фазу ІМ у пацієнтів із ЦД. 620 хворих на ІМ з відомим ЦД або гострою гіперглікемією понад 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) рандомізували на дві групи. У першій групі хворим призначили цілодобову інфузію високих доз глюкози (1,5 мг/кг/год) з інтенсивною інсулінотерапією в першу добу й інсулін підшкірно протягом наступних трьох місяців. У другій групі призначали стандартну тактику контролю за глікемією (дієта + препарати сульфонілсечовини). У групі інтенсивного глікемічного контролю вже через годину від початку лікування і аж до виписки зі стаціонару пацієнтам вдалося досягти кращого контролю глікемії, ніж у групі порівняння, а в більш віддалений період – і суттєво нижчих показників смертності. Зокрема, у групі порівняння протягом першого року померло 26% хворих, у групі інсулінотерапії – 19% (p<0,027), через три роки – відповідно 44 і 33% (p=0,011). Інтенсивна метаболічна терапія сприяла покращенню виживання у перший постінфарктний рік на 28%.

У наступному дослідженні – DIGAMI-2 (2005) (n=1253) порівнювали три стратегії ведення хворих на ІМ із супутнім ЦД 2 типу: невідкладну інфузію глюкозо-інсулінової суміші у перші 24 год із наступним призначенням підшкірного інсуліну протягом трьох місяців; невідкладну інфузію глюкозо-інсулінової суміші з наступним звичним лікуванням; звичайну глюкозокооригуючу терапію відповідно до місцевих стандартів. У результаті не виявлено переваг жодної стратегії щодо поліпшення виживання пацієнтів на ІМ і ЦД 2 типу та глікемічного контролю, який у цьому дослідженні виявився кращим, ніж у DIGAMI-1. Загальна смертність теж була значно нижчою, ніж очікувалося. Результати цього дослідження показали, що інсулін per se не покращує прогноз порівняно з іншими цукрознижувальними препаратами, а рівень глікемії є істотним і незалежним предиктором віддаленої смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу після перенесеного ІМ. При цьому підвищення вмісту глюкози у плазмі крові на кожні 3 ммоль/л понад норму асоціюється зі зростанням віддаленої смертності на 20%.



HI-5 (2006) стало першим клінічним рандомізованим дослідженням, до якого спеціально включили хворих на ІМ з гіперглікемією, але без раніше діагностованого ЦД (n=244). У ньому порівнювалась ефективність інтенсивної цукрознижувальної терапії (декстрозо-інсулінової інфузії) і звичайної стандартної схеми лікування. Подібно до результатів DIGAMI-2 між групами не було отримано достовірної різниці щодо досягнення цільових рівнів глюкози крові (у групі інтенсивної терапії – 141 мг/дл, консервативної – 153 мг/дл) і смертності як під час госпіталізації, так і протягом перших 3 і 6 міс. Проте у групі інсулінотерапії спостерігалось статистичне і клінічне зменшення госпітального розвитку серцевої недостатності і повторного ІМ у найближчі 3 міс.

У дослідженні CREATE-ECLA (2005), у якому брали участь понад 20 тис. хворих на гострий ІМ з підйомом ST (18% із супутнім ЦД 2 типу), частині пацієнтів призначали високі дози глюкозо-інсулінової суміші на тлі стандартної терапії. Достовірних відмінностей між групами за показниками досягнутих середніх рівнів глікемії і 30-денної смертності, частоти випадків зупинки серця, кардіогенного шоку і повторного ІМ не виявили. Дослідження засвідчило безперспективність інтенсивного метаболічного втручання за умови відсутності досягнення нормоглікемії у хворих на гострий ІМ.

Бельгійське дослідження ICU (2005), навпаки, продемонструвало нормалізацію рівня глікемії (4,5-6,1 ммоль/л, або 80-110 мг/дл) і, як наслідок, – істотне зниження смертності (на 34%) у групі активного лікування порівняно з традиційною тактикою ведення хворих.

Водночас результати інших досліджень продемонстрували несприятливе прогностичне значення при ГКС різкого зниження вмісту глюкози крові до рівня гіпоглікемії. Зокрема, за даними A.M. Svensson et al. (2005), навіть один епізод глікемії нижче 3,0 ммоль/л (54 мг/дл) пов'язаний зі зростанням відносного ризику віддаленої смерті на 93%. У дослідженні D.S. Pinto et al. (2005) одноразове виявлення гіпоглікемії під час госпіталізації супроводжується суттєвим зростанням 30-денної смертності або ризику розвитку ІМ.

Отже, адекватний контроль глікемії у хворих на ГКС може істотно покращувати прогноз.

### Методи діагностики і контролю гіперглікемії при ГКС

Згідно з консенсусом АНА «Гіперглікемія та ГКС» (2008) визначення рівня глюкози має стати частиною рутинного раннього лабораторного моніторингу всіх пацієнтів із підозрою або підтвердженим ГКС (рівень доказів А). Інтенсивний контроль глікемії необхідно проводити у пацієнтів із вмістом глюкози плазми крові понад 10 ммоль/л (180 мг/дл) незалежно від наявності у них раніше діагностованого ЦД (В). На думку експертів, бажаною є також оптимізація (нормалізація) помірно підвищеного рівня глюкози при ГКС (С), хоча цільовий рівень глюкози у цих пацієнтів і його вплив на наслідки ГКС остаточно не визначені.

Сьогодні не існує лабораторного способу верифікації причини гіперглікемії при ГКС, як, наприклад, метод визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) для ЦД. Враховуючи невисоку інформативність концентрації HbA<sub>1c</sub> при ГКС і здатність стресу нівелювати точність звичайних методів

визначення рівня глюкози у крові, сьогодні рекомендовано визначати рівень глікемії декілька разів протягом всього періоду стаціонарного лікування пацієнта. Лікар повинен аналізувати результати багаторазового вимірювання глюкози у плазмі та у капілярній крові як натше, так і після їди. Ці показники не ідентичні. Рівень глюкози у плазмі крові в середньому на 10% вищий, ніж капілярний, що також потрібно враховувати у клінічній практиці.

Значно спростити процедуру багаторазового вимірювання глюкози змогли б нові технології постійного моніторингу рівня глюкози в крові за допомогою спеціальних приладів, які вже з'явилися на світовому фармацевтичному ринку. Однак дотепер немає жодних підтверджень ефективності використання цих технологій у пацієнтів з ГКС.

### Сучасні рекомендації щодо ведення хворих на ГКС із гіперглікемією

До 2007 року жодні міжнародні клінічні рекомендації не пропонували чітких практичних настанов щодо ведення хворих на ГКС з гіперглікемією. Загалом проблема гіперглікемії при відсутності у пацієнта анамнезу ЦД взагалі не розглядалась. Лише в останні роки з'явилися перші конкретні настанови, спрямовані на вирішення цієї надзвичайно важливої проблеми.

У спільному консенсусі ESC/EASD щодо ведення пацієнтів із ЦД, переддіабетом і серцево-судинними захворюваннями (2007) вперше була обґрунтована необхідність суворого глюкозо-метаболічного контролю у хворих на ЦД і гострим ІМ за допомогою комплексу лікувальних заходів, таких як відповідна дієта, прийом пероральних цукрознижувальних лікарських засобів і/або інсуліну (Іа, В). Оскільки достовірні дані щодо вибору уніфікованої схеми лікування відсутні, вирішено, що стратегія медикаментозної корекції гіперглікемії при ГКС може визначатись індивідуально у кожному конкретному випадку. При цьому складовою фармакотерапії пацієнтів не обов'язково має бути інсулін. Можна обмежитися застосуванням пероральних цукрознижувальних препаратів. Загалом питання лікування гіперглікемії в гострому періоді ІМ у хворих з/без ЦД потребує подальшого спеціального вивчення й розробки точних рекомендацій.

Керівництво ACC/ANA з ведення хворих на ГКС без підйому ST (2007) здійснили початкові спроби визначити цільові рівні глікемії: менше 8,3 ммоль/л протягом перших трьох діб – для хворих з критичним станом (штучна вентиліація легень, парентеральне харчування тощо), 4,4-6,1 ммоль/л або 80-110 мг/дл – для категорії менш важких пацієнтів.

У консенсусі АНА «Гіперглікемія і ГКС» (2008) на основі узагальнення доволі суперечливої доказової бази запропоновано комплекс практичних настанов щодо ведення пацієнтів з ГКС і гіперглікемією, незалежно від наявності чи відсутності у них ЦД. Зокрема, рекомендовано:

- проводити активну корекцію гіперглікемії водночас із базовою терапією ГКС (С);
- уникаючи епізодів гіпоглікемії, наблизитися до нормоглікемії, орієнтуючись на цільовий рівень глюкози у плазмі 5,0-7,8 ммоль/л (90-140 мг/дл) (С);
- використовувати внутрішньовенне введення інсуліну у пацієнтів, госпіталізованих у палату інтенсивної терапії та реанімації (В);

- підшкірне введення інсуліну застосовувати у хворих, госпіталізованих не у відділення інтенсивної терапії та реанімації (С), з метою досягнення рівня глюкози у плазмі менше 10 ммоль/л (180 мг/дл);

- у пацієнтів з ГКС без ЦД в анамнезі ще до виписки зі стаціонару остаточно з'ясувати ступінь порушення вуглеводного обміну шляхом багаторазового визначення рівня глікемії натше, вмісту HbA<sub>1c</sub>, а в деяких випадках – проведення тесту толерантності до глюкози (В);

- хворим із раніше діагностованим і вперше виявленим ЦД чи переддіабетом (інсулінорезистентністю) під час виписки зі стаціонару визначити стратегію контролю глікемії в амбулаторних умовах (С).

Експерти керівництва ESC з ведення хворих на ІМ з підйомом ST (2008) загалом погодилися як з необхідністю суворого контролю глікемії шляхом

сучасний стан проблеми гіперглікемії при ГКС, експерти вважають, що сьогодні існує нагальна потреба у проведенні спеціально спланованих рандомізованих клінічних досліджень з метою з'ясування діапазону рівнів глікемії, що вимагають активного гіпоглікемічного втручання; встановлення оптимальних (цільових) рівнів глюкози, досягнення яких покращує прогноз хворих на ГКС з гіперглікемією; розробки конкретних схем інсулінотерапії чи застосування інших ліків. Тому в остаточних висновках керівництва ACC/ANA (2009) рівень доказовості настанови, що стосується інтенсивного використання інсуліну для контролю глікемії у пацієнтів на ІМ з підйомом ST, знижено з І на Іа клас (В), а активне гіпоглікемічне лікування хворих на ІМ із підйомом ST рекомендовано починати при рівні глікемії вище 10 ммоль/л (180 мг/дл) за умови уникнення гіпоглікемії (табл.).

Таблиця. Порівняння підходів до контролю глікемії у хворих на ІМ із підйомом ST у попередніх й оновлених клінічних рекомендаціях

Рекомендації 2004/2005/2007: Практичне керівництво з ведення хворих на ІМ з підйомом ST (2004)	Спільне спеціальне доповнення керівництва з ведення пацієнтів на ІМ з підйомом ST (2009) і ЧКВ (2009)
<b>Клас I</b> Інфузія інсуліну для нормалізації рівня глюкози крові рекомендується хворим з важким перебігом ІМ (рівень доказів B)	–
<b>Клас Іа</b> В гострому періоді ІМ (перші 24-48 год) інфузію інсуліну для нормалізації рівня цукру крові доцільно призначати навіть пацієнтам з неускладненим перебігом (В)	<b>Клас Іа</b> У хворих як з ускладненим, так і неускладненим перебігом ІМ з підйомом ST доцільно використовувати інсуліновий режим контролю глікемії для досягнення і підтримання рівня глюкози плазми <10 ммоль/л (<180 мг/дл), уникаючи епізодів гіпоглікемії * (В)
* Існує невпевненість стосовно вказаного цільового рівня глікемії як такого, що дозволяє досягти оптимального співвідношення ризик/користь.	

багаторазового введення інсуліну (оскільки це прогностично кращий вибір, ніж пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби), так і з цільовими рівнями глікемії, визначеними у рекомендаціях АНА/DCC (2008) (глюкоза плазми повинна перебувати в межах 5,0-7,8 ммоль/л, 90-140 мг/дл, при уникненні епізодів гіпоглікемії нижче 4,4-5,0 ммоль/л, 80-90 мг/дл).

Проте в оновлених настановах ACC/ANA з ведення хворих на ІМ із підйомом ST (2009) і після черезшкірних коронарних втручань (2009) висловлено сумнів щодо використання у важких пацієнтів більш інтенсивного режиму контролю глікемії порівняно зі звичайним і досягнення так званого цільового рівня глюкози. Причиною цього стали результати дослідження NICE-SUGAR (n=6104), яке продемонструвало не лише відсутність прогностично сприятливого ефекту інтенсивних схем гіпоглікемічного лікування, а й тенденцію до збільшення на їх тлі ризику смерті до 90-го дня спостереження (на 2,3% навіть після врахування можливих ускладнень ІМ) і частоти епізодів гіпоглікемії (6,8% проти 0,5%). Незважаючи на це, дані інших клінічних досліджень свідчать про користь ретельного контролю глікемії, який сприяє зменшенню запалення і покращенню фракції викиду у хворих на гострий ІМ.

У зв'язку з цим автори цих настанов, спираючись також на узгоджене керівництво Американської асоціації клінічних ендокринологів і Американської асоціації з вивчення діабету, у своїх висновках вказали, що «хоча гіперглікемія пов'язана із несприятливими наслідками ІМ, зниження її як такої (причому не обов'язково шляхом використання інсуліну) асоціюється з покращенням результатів». Враховуючи доволі суперечливий і невизначений

Таким чином, враховуючи сучасні погляди щодо ведення пацієнтів з гіперглікемією при ГКС, можна зробити такі висновки.

- Проблема гіперглікемії у хворих з ГКС для визначення більш точних рекомендацій потребує подальшого вивчення й проведення масштабних міжнародних клінічних досліджень. Сьогодні залишається невирішеним основне питання: чи є гіперглікемія безпосередньою причиною погіршення прогнозу у хворих на ГКС, чи лише маркером більш важкого перебігу захворювання?

- Гіперглікемія у пацієнтів з ГКС є предиктором смерті й ускладнень як у ранньому, так і у віддаленому періоді, незалежно від наявності чи відсутності ЦД. Гіперглікемія має більш прогностичне значення у хворих без ЦД, ніж у пацієнтів з діабетом.

- Корекцію глікемії інсуліном необхідно проводити не лише пацієнтам з ЦД й особам у критичному стані, а й усім хворим на ГКС з рівнем глюкози крові вище 10 ммоль/л (180 мг/дл). Цільовим рівнем глюкози плазми крові у пацієнтів з ГКС і гіперглікемією слід вважати від 5-7,8 ммоль (90-140 мг/дл), у хворих на ІМ з підйомом ST – <10 ммоль/л (180 мг/дл) за умови, що його досягнення не сприяє розвитку гіпоглікемії.

- У пацієнтів з ГКС без ЦД в анамнезі ще до виписки зі стаціонару необхідно остаточно з'ясувати ступінь порушення вуглеводного обміну для виключення або підтвердження діагнозу ЦД. З хворими з раніше діагностованим або вперше виявленим ЦД (переддіабетом) під час виписки зі стаціонару слід індивідуально узгодити стратегію довготривалого контролю глікемії в амбулаторних умовах.