

А.Ю. БАБЕНКО, д.м.н., В.А. ЗЫКОВ, Е.Н. ГРИНЕВА, д.м.н., профессор
Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Институт эндокринологии,
Санкт-Петербург

ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ И НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКСЕНАТИДА

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА, ПЕРЕНОСЯЩИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Известно, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) значительно повышает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от него. Для уменьшения этих рисков важное значение имеет не только снижение уровня глюкозы, но и редукция variability гликемии (ВГ) и риска гипогликемий. Это требует вовлечения в коррекцию гликемии при ИМ таких новых препаратов, которые смогли бы обеспечить и решение этих проблем, и дополнительную кардиопротекцию. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, в частности эксенатид, могут стать возможными кандидатами. Целью настоящего исследования была оценка гликемических (на средний уровень гликемии, variability гликемии, частоту гипогликемий) и негликемических (на маркеры повреждения миокарда, воспаления, состояние сократительной функции миокарда) эффектов эксенатида у пациентов с СД2 и ИМ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, острый инфаркт миокарда, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа, эксенатид, variability гликемии.

A.Yu. BABENKO, MD, V.A. ZYKOV, E.N. GRINEVA, MD, Prof.
Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov Federal North-West Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg
GLYCEMIC AND NON-GLYCEMIC EFFECTS OF EXENATIDE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF TYPE 2 (DM2) WITH MYOCARDIAL INFARCTION

It is known that at DM2 is raised considerably risk of development of myocardial infarction (MI) and mortality from it. For decrease these risk it is important reduction not only glucose level, but also of glycemic variability (GV) and of hypoglycemia (HG). It demands involving of the new drugs in management of glycemia during the acute period of MI, which are capable to provide the decision of these problems and additionally cardioprotection. Glucagon like peptide-1 receptors agonists (exenatide) can become possible candidates for it. The purpose of the present research was an estimation of glycemic and non-glycemic exenatide effects in patients with DM2 and MI.

Keywords: diabetes mellitus type 2, acute myocardial infarction, glucagon-like peptide-1 receptors agonists, exenatide, glycemic variability.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) в последние десятилетия приняла эпидемические масштабы. Ежегодный прирост заболеваемости СД2 в мире составляет 5–10%, что фактически каждые 10 лет приводит к удвоению числа больных [1–3]. Выживаемость более одного года после инфаркта миокарда у пациентов с данной сопутствующей патологией ниже на 25%, а риск развития повторного инфаркта миокарда выше на 28% [1, 2, 4–6]. В связи с этим СД2 не только рассматривается как эндокринная патология, но и причисляется к сердечно-сосудистым заболеваниям [1, 2, 6].

Результаты исследований Г. Ван ден Берг [5] и DIGAMI [6] сформировали впечатление, что нормализация гликемии путем интенсивной инсулинотерапии является ключевым фактором для улучшения прогноза пациентов с СД2, переносящих ИМ. Однако данные, полученные в исследованиях последних лет, способствовали перестановке акцентов. Все более очевидным становится тот факт, что,

несмотря на несомненную предикторную роль в отношении ухудшения прогноза пациентов, переносящих большие сердечно-сосудистые события, в частности инфаркт миокарда [7; 8], гипергликемия и ее интенсивная коррекция в период их развития не столь значима для прогноза [9]. Точно также выбор инсулинотерапии как метода достижения оптимального гликемического контроля у больных, переносящих острый инфаркт миокарда (ОИМ), становится все более дискуссионным. По данным метаанализа 2015 г., инсулинотерапия достоверно улучшала прогноз только у больных со стрессовой гипергликемией, переносящих ОИМ без подъема ST, не оказывая существенного влияния на исходы ОИМ без подъема сегмента ST у пациентов с СД, а в группе больных с СД2 и подъемом сегмента ST – ухудшает их [10]. Продолжаются дебаты на тему влияния на прогноз ИМ и смертность таких параметров гликемии, как гипогликемия [11, 12] и variability гликемии [13–15]. Большинство исследований последних лет указывают на то, что высокая variability гликемии усугубляет неблагоприятный прогноз при ОИМ и СД 2-го типа [13–15]. Соответственно, понятие адекватной терапии гиперглике-

мии при остром инфаркте миокарда также изменилось: пришло понимание необходимости не столько интенсивного снижения уровня гликемии, сколько достижения ее безопасного уровня (ниже 10,0 в идеале – ниже 7,8 ммоль/л, но не ниже 6,5 ммоль/л) с минимизацией вариабельности. Достижение таких целей крайне сложно на инсулинотерапии, если она проводится в режиме подколок короткого инсулина по уровню гликемии. Данная схема сопряжена с высоким риском гипогликемии, высокой вариабельностью гликемии, что может повышать риск осложнений при ОИМ. В то же время доступность инфузоров для проведения внутривенной инфузии инсулина и персонала, обученного работе с такими системами и протоколами ведения, не всегда высока. Это ставит вопрос о включении в терапию периинфарктных пациентов с СД других препаратов, способных уменьшить вариабельность гликемии, риск гипогликемий и имеющих самостоятельные положительные плейотропные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Кандидатами на такую роль в настоящее время являются препараты, влияющие на инкретиновые эффекты, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП1). Преимуществом данной группы в целом является парентеральный путь введения, что является преимуществом для пациентов ОРИТ с нарушениями периферической гемодинамики. Оптимальным выбором для начала терапии при поступлении больного с ОИМ является с точки зрения фармакодинамики эксенатид как препарат с наиболее коротким периодом начала действия [16] из зарегистрированных в РФ на момент начала исследования.

К настоящему времени накоплены данные о позитивном влиянии аГПП-1 на усвоение глюкозы и свободных жирных кислот в миокарде, эндотелий-зависимую вазодилатацию (активация экспрессии генов, регулирующих продукцию оксида азота), ишемическое preconditionирование миокарда, ингибирование апоптоза и улучшение выживания кардиомиоцитов [17, 18]. Эффекты аГПП1 на выработку инсулина и глюкагона носят глюкозозависимый характер, что позволяет этим препаратам существенно снижать вариабельность гликемии и риск развития гипогликемий [19, 20]. В литературе последних лет уже представлены данные о позитивном влиянии ГПП-1 и аГПП1 на течение ОИМ на группах пациентов как с СД2 [21, 22], так и без СД [21, 23]. L.A. Nikolaidis и соавт. [23] отметили также достоверное улучшение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и эндотелий-зависимой вазодилатации на инфузии ГПП-1. Однако в представленных работах оценивались эффекты монотерапии либо ГПП-1, либо аГПП1, в то время как в рутинной практике более актуальным может оказаться сочетание аГПП1 с инсулинотерапией. Поэтому нашей группой было изучено влияние включения в терапию аГПП1 эксенатида (в дополнение к инсулину) на уровень маркеров повреждения миокарда, рго-BNP, динамику эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и параметры гликемии (среднюю гликемию, вариабельность гликемии, частоту гипогликемий) на группе пациентов с СД 2-го типа, переносящих ОИМ и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты в возрасте 50–70 лет с установленным диагнозом ОИМ (длительность болевого синдрома не более 24 часов), с сопутствующим СД 2-го типа, соответствующие критериям включения и исключения (табл. 1). Пациенты проходили лечение в СПб ГБУЗ «Городская покровская больница» или ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова». Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение локального этического комитета ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» было получено (протокол заседания 456 от 11.10.2012).

Разделение пациентов на две группы проводилось путем рандомизации (метод «подкидывания монеты»). Первая группа получала стандартную инсулинотерапию инсулином короткого действия (контрольная), вторая группа пациентов получала комбинированную терапию инсулином и аГПП-1 эксенатидом (исследуемая).

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) обоих учреждений всем пациентам проводилась стандартная терапия согласно рекомендациям Всероссийского национального общества кардиологов (ВНОК) [24]: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитизис, анальгетики преимущественно наркотические, антиагреганты и антикоагулянты, статины в максимально переносимой дозе, нитраты при сохранении болевого синдрома и для контроля артериальной гипертензии (АГ), препараты для лечения АГ (ингибиторы ангиотензин превращающегося фермента), блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы).

Таблица 1. Критерии включения/невключения пациентов

Критерии включения	Критерии неключения
<ul style="list-style-type: none"> Установленный диагноз ОИМ (ОКС с подъемом сегмента ST в 2 и более отведениях и повышенным содержанием маркеров повреждения миокарда в крови) Наличие СД 2-го типа (уровень гликемии выше 10 ммоль/л двукратно при поступлении) Длительность болевого синдрома менее 24 ч Возраст пациентов 50–75 лет 	<ul style="list-style-type: none"> Перенесенный ИМ в течение года Сердечная недостаточность выше II класса по классификации Killip Хроническая сердечная недостаточность III–IV ф. к. (по NYHA). СД 1-го типа Разрегулированный СД 2-го типа с уровнем глюкозы натощак более 14 ммоль/л или при колебании в течение суток более 20 ммоль/л Признаки кетоацидоза Значимые отклонения лабораторных показателей: клиренс креатинина менее 40 мл/мин, анемия выше легкой степени тяжести (снижение гемоглобина менее 90 г/л), повышение уровня билирубина в 2 раза и печеночных ферментов АЛТ, АСТ в 3 раза выше нормы Наличие легочной патологии с ДН II ф. к. и выше Тяжелая сопутствующая патология, которая может определять неблагоприятный прогноз для жизни в течение года

Контроль и терапия гликемии у пациентов, включенных в исследование, осуществлялись в соответствии с рекомендациями Российского общества эндокринологов по ведению диабетических пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST [25]. Целевые уровни гликемии: глюкоза плазмы в течение суток 6,5–7,8 ммоль/л. Допускалось ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л. Избегали снижения глюкозы плазмы менее 6,0 ммоль/л [25].

Так как в исследование включались больные без тяжелых осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, без выраженной гипотонии и гипотермии, лечение проводилось с использованием подкожной интенсифицированной инсулинотерапии (табл. 2). На фоне терапии проводилось ежечасное определение гликемии (после стабилизации гликемии – каждые 2 ч).

Таблица 2. Протокол введения короткого инсулина у включенных в исследование пациентов

Глюкоза крови, ммоль/л	Завтрак	Обед	Ужин	На ночь
<4	3	2	2	0
4,1–5,6	4	3	3	0
5,7–8,3	6	4	4	0
8,4–11,1	8	6	6	0
11,2–14	10	8	8	1
14,1–16,7	12	10	10	2
>16,7	14	12	12	3

Пероральная сахароснижающая терапия при поступлении в отделение реанимации была отменена.

Пациентам исследуемой группы помимо стандартной терапии инсулином проводилась терапия препаратом агПП-1 эксенатидом в течение 14 дней 5 мкг двукратно подкожно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Обследование включенных в исследование пациентов состояло из опроса (жалобы, анамнез заболевания, сбор информации по конечным точкам), физического осмотра с измерением антропометрических параметров (возраст, пол, рост, масса тела, окружность талии (ОТ), расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²)), оценки клинических параметров (АД, ЧСС, ЧД). Измерение артериального давления, пульса. АД определялось после 5-минутного отдыха в положении больного сидя. АД измерялось 2 раза с интервалом в 5 минут, фиксировалось среднее значение.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Определение маркеров повреждения миокарда: КФК-МВ определен с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche, Франция; Тропонин I

определялся методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшет ELx 800 Bio TEK (США) наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

С-реактивный белок в крови определялся методом турбидиметрии с использованием реактивов и анализатора ARCHITECT 2000i фирмы Abbot, США.

Концевой мозговой натрийуретический пептид (про-BNP) определяли методом ИФА на автоматическом фотометре для микропланшет ELx 800 Bio TEK (США) наборы фирмы Hycult Biotech, Нидерланды.

Вариабельность гликемии изучали путем непрерывного мониторинга ее уровня в интерстициальной жидкости (CGMS Gold, Medtronic) или путем использования оценки гликемии по 9 точкам по формуле

$$\sum_n^{\lambda} (\lambda > v)$$

(λ = каждое увеличение уровня глюкозы в крови или снижение, n = число наблюдений, v = изменение средней глюкозы крови более чем на 1 ммоль/л) при контроле глюкозы крови по точкам.

Нормы для основных исследуемых показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3. Нормальные значения изученных лабораторных показателей

Показатель	Норма
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1
Креатинфосфокиназа (КФК)-МВ, МЕ/л	0–24
Тропонин I, мкг/л	<0,3
СРБ, мг/л	0,01–10
Концевой мозговой натрийуретический пептид, пг/мл	0–125

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эхо-КГ проводилось на аппарате VIVID 7 трансторакальным доступом в положении лежа на левом боку из 3 классических доступов. Проводилась оценка параметров, отражающих характер ремоделирования миокарда систолической и диастолической функций, изучения зон и сегментов акинезии и гипокинезии. Измерение диаметров полостей выполнялось в конце диастолы и в конце систолы, после чего рассчитывался объем по формуле: объем = [5* (площадь)* (длина)]/6. Для индексирования объемных показателей использовалась площадь поверхности тела (ППТ) в м². Вышеописанным методом определялись конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы. После этого рассчитывалась фракция выброса (ФВ) по формуле: ФВ = (КДО – КСО)/КДО.

ЭКГ проводилась аппаратом Cardiovit AT-102 с расчетами промежутков и амплитуд зубцов и оценкой ритма и проводимости. Кроме того, в первые 3 сут. пациенты были подключены к постоянному кардиомонитору системы SIMIENS, что позволяло оценивать новые виды аритмий в режиме реального времени и записи.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (Statistical Package for Social Sciences). Для анализа различий в переменных до и после начала терапии пациентов исследуемыми препаратами использовали парный t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка. В малых выборках описательные статистики представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75 процентилей). Для оценки различий между зависимыми выборками применяли непарметрический критерий Вилкоксона. С помощью рангового критерия Манна – Уитни оценивали достоверность различий независимых переменных. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 пациентов, соответствующих критериям включения. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по характеру терапии, исходные характеристики представлены в *таблице 4*. В контрольную группу (пациенты, получавшие стандартную инсулинотерапию) было включено 22 человека, в исследуемую группу (пациенты, получавшие комбинированную терапию) 18 больных.

Из *таблицы 4* видно, что группы были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим и клиническим показателям.

В процессе наблюдения оценивалась динамика показателей гемодинамики (АДс/АДд, ЧСС и их вариабельность) в зависимости от характера терапии, однако статистически значимых различий по этим показателям получено не было.

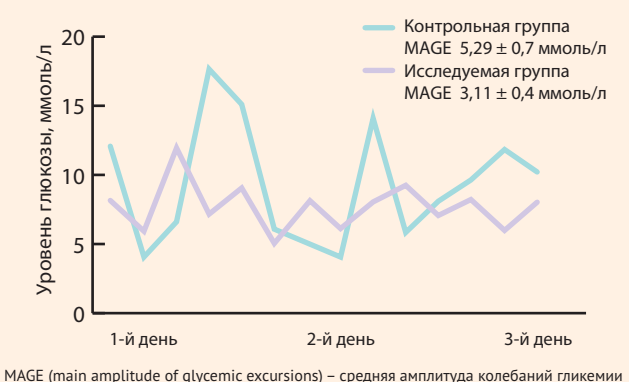
Уровень тропонина I и КФК МВ исходно и на 3-и сут. ИМ также существенно не отличались в обеих группах. Оценка вариабельности гликемии проводилась при помо-

Таблица 4. Клиническая характеристика рандомизированных пациентов

Показатель	Группа инсулина, n = 22	Группа инсулина и эксенатида, n = 18
Возраст, годы	71,1 ± 8,4	75,0 ± 6,2
Мужской пол, n/%	9/41%	7/39%
ИМТ, кг/м ²	30,2 ± 3,3	31,1 ± 2,4
ЧСС, уд/мин	96 ± 8,2	92 ± 4,6
АДс/АДд, мм рт. ст.	132,0 ± 7,3 / 78,4 ± 5,7	132,9 ± 9,1/80,3 ± 6,5
ХСН (NYHA) класс	2 ± 0,3	2 ± 0,8
СН (KILLIP) класс	2 ± 0,1	2 ± 0,1

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; АДс/АДд – систолическое/диастолическое артериальное давление; СН – сердечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 1. Вариабельность гликемии в течение 3 первых суток ОИМ в зависимости от характера терапии



MAGE (main amplitude of glyceimic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии

	Ранги			
	Группа	N	Средний ранг	Сумма рангов
Вариабельность гликемии за 3 сут.	Основная	18	10,86	195,50
	Контрольная	22	28,39	624,50

щи CGMS, и данные оценки вариабельности в группах сравнения представлены на *рисунке 1*.

Из *рисунка 1* видно, что вариабельность гликемии у пациентов исследуемой группы на третьи сутки лечения была значимо ниже (по критерию Манна – Уитни ($p < 0,0001$)), чем в контрольной группе. Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) составляла: $3,11 \pm 0,4$ ммоль/л – в исследуемой группе и $5,29 \pm 0,7$ ммоль/л в контрольной группе. При этом в исследуемой группе не было ни одного эпизода снижения гликемии ниже $3,9$ ммоль/л ($p = 0,02$ по сравнению с контрольной группой).

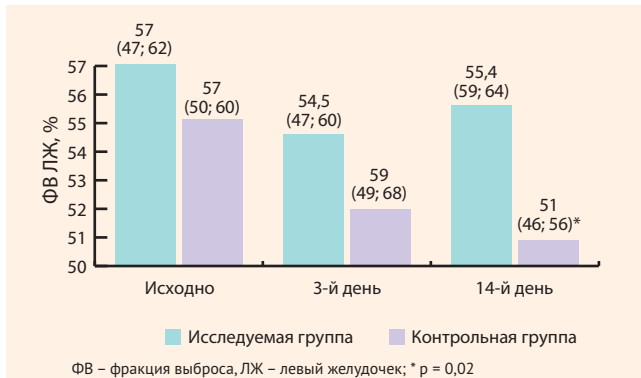
По результатам оценки параметров ЭхоКГ были выявлены различия в динамике фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в процессе терапии в группах сравнения. Измерение ФВ проводилось исходно, на 3–14-е сут. у пациентов обеих групп (*рис. 2*).

При этом были выявлены достоверные различия в динамике ФВ к 14-му дню терапии ($p = 0,02$ по критерию Фридмана) в контрольной группе пациентов. Установлено, что ФВ к 3-м сут. наблюдения по сравнению с исходным значением практически не изменилась, а к 14-м сут. существенно снизилась. В то же время в исследуемой группе пациентов не было выявлено снижения ФВ на 3-и и 14-е сут., более того, отмечалась тенденция к увеличению ФВ к 14-м сут. ($p = 0,24$) (*рис. 2*).

Также была оценена динамика уровня конечного мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) исходно, на 3–14-е сут. у пациентов обеих групп (*рис. 3*).

При оценке динамики уровня pro-BNP в процессе терапии в основной группе были выявлены статистически значимые ($p = 0,01$ по критерию Фридмана) различия. При этом на 3-и сут. уровень pro-BNP несколько увеличился, а к 14-м сут. существенно снизился. В то же время в контрольной группе не отмечено статистически значимых различий в динамике уровня pro-BNP (исходно на 3–14-е сут.) ($p = 0,22$ по критерию Фридмана).

Рисунок 2. Динамика систолической функции левого желудочка, оцененной по фракции выброса в процессе терапии в группах сравнения



	Группа	N	Средний ранг	Медиана	Квартили
ФВ (исходно)	Основная	18	1,86	57	47; 62
	Контрольная	22	2,36*	55	50; 60
ФВ (3 сут.)	Основная	18	1,61	54,5	47; 60
	Контрольная	22	2,11	52	49; 58
ФВ (14 сут.)	Основная	18	2,53	55,5	50; 64
	Контрольная	22	1,52*	51	46; 56

Таким образом, у пациентов исследуемой группы отмечена положительная динамика параметров, отражающих состояние систолической функции ЛЖ к концу периода наблюдения.

Также была выполнена оценка динамики уровня С-реактивного белка (СРБ) исходно и на 14-е сут. ИМ в группах сравнения. Получены следующие результаты (рис. 4).

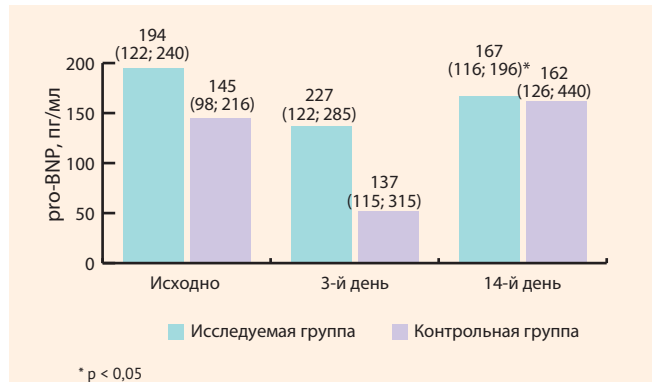
В контрольной группе выявлено статистически значимое снижение ($p = 0,009$ по критерию Вилкоксона) уровня СРБ к 14-м сут. терапии (рис. 4). В исследуемой группе также определялось статистически значимое ($p = 0,001$ по критерию Вилкоксона) снижение СРБ на 14-е сут. терапии (рис. 4), при этом, если исходные уровни СРБ не различались в сравниваемых группах ($p = 0,11$ по критерию Манна – Уитни), то на 14-е сут. терапии выявлялись сильные статистически значимые различия ($p < 0,0001$) в уровне СРБ между группами. У пациентов исследуемой группы отмечалось достоверно более выраженное снижение СРБ, чем у пациентов группы контроля ($p < 0,0001$).

В группах сравнения была проведена оценка частоты развития конечных точек на 14-е сут. и затем методом телефонного опроса через 1 год после ИМ.

Результаты приведены в виде абсолютных величин, т. к. в связи с малой выборкой статистической обработке не подлежат.

На 14-е сут. в исследуемой группе выявлены 2 случая развития конечных точек (один случай ранней постинфарктной стенокардии и один случай острой левожелудочковой недостаточности) – у 11% участников.

Рисунок 3. Динамика уровня концевого мозгового натрийуретического пептида (pro-BNP) в процессе терапии в группах сравнения



	Группа	N	Средний ранг	Медиана	Квартили
Pro-BNP (исходно)	Основная	18	2,22*	194,5	122; 240
	Контрольная	22	1,77	145	98; 216
Pro-BNP (3 сут.)	Основная	18	2,33	227	122; 285
	Контрольная	22	1,95	137	115; 315
Pro-BNP (14 сут.)	Основная	18	1,44*	167	116; 196
	Контрольная	22	2,27	162	126; 440

В группе контроля выявлено 5 случаев развития конечных точек (2 случая ранней постинфарктной стенокардии, 1 случай развития острой левожелудочковой недостаточности и 2 случая новых ранее незафиксированных нарушений ритма) – суммарно у 22,7% участников.

За 1 год последующего наблюдения в исследуемой группе, помимо двух ранее обозначенных случаев (ранняя постинфарктная стенокардия и острая левожелудочковая недостаточность) отмечено 3 случая прогрессирования хронической сердечной недостаточности, 2 случая новых ранее незафиксированных нарушений ритма, 2 случая нестабильной стенокардии и один летальный исход. Суммарно зафиксировано 10 случаев достижения конечных точек – у 55,6% участников.

В группе контроля суммарно зафиксировано 12 случаев достижения конечных точек (ранняя постинфарктная стенокардия – 2 случая, острая левожелудочковая недостаточность – 1 случай, новые ранее незафиксированные нарушения ритма – 5 случаев, прогрессирование хронической сердечной недостаточности – 3 случая и один летальный исход) – у 54,5% участников.

Таким образом, в раннем постинфарктном периоде (2 недели пребывания в стационаре) в группе, получавшей эксенатид, отмечено меньшее количество случаев достижения конечных точек, что позволяет говорить о тенденции к улучшению раннего постинфарктного прогноза.

В период последующего годичного наблюдения в обеих группах развилось примерно равное количество случаев конечных точек, что позволяет говорить об отсут-

ствии влияния включения в терапию в периинфарктный период эксенатида на отдаленный прогноз.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящее время продолжается дискуссия о том, каких гликемических целей следует придерживаться у пациентов, переносящих urgentные ситуации, такие как инфаркт миокарда. Результаты исследований весьма противоречивы и варьируют от выраженного улучшения жизненного прогноза при проведении интенсивной инсулинотерапии [5, 6] до существенного его ухудшения [26]. Данные ряда исследований свидетельствуют, что у urgentных пациентов, независимо от диабетического статуса сильным независимым предиктором жизненного прогноза является вариабельность гликемии [27–29]. Препараты инсулина ультракороткого и короткого действия характеризуются способностью снижать вариабельность гликемии, снижая постпрандиальные пики, однако у urgentных пациентов, влияние данных препаратов на вариабельность гликемии в наибольшей степени зависит от уровня подготовки и опыта медперсонала, используемого протокола, состояния гемодинамики и состояния пациента в целом. В связи с этим, использование препаратов с глюкозозависимым действием на уровень гликемии, позволяет оказать более эффективное воздействие на вариабельность гликемии [30].

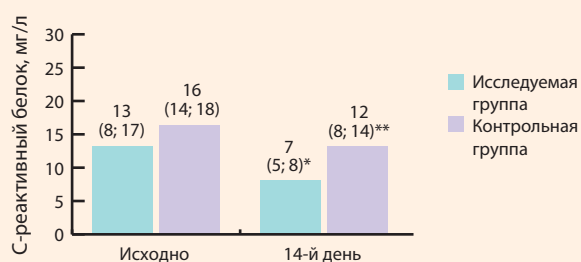
Представленные результаты свидетельствуют о том, что добавление к стандартной терапии инсулином эксенатида у пациентов с СД2, переносящих ОИМ, не оказало существенного влияния на динамику изменения маркеров повреждения миокарда в первые трое суток ИМ, но обеспечивало уменьшение вариабельности гликемии, улучшало динамику лабораторных (pro-BNP) и эхокардиографических (ФВ) показателей, отражающих выраженность сер-

дечной недостаточности. Снижение вариабельности гликемии отмечалось уже в течение первых трех суток наблюдения. Учитывая тот факт, что высокая вариабельность гликемии является наиболее мощным индуктором оксидативного стресса [31, 32], а уровни гликемии ниже 3,9 ммоль/л для больных с острым ишемическим повреждением миокарда являются фактором, повышающим риск развития коронарного спазма и аритмий [11, 12], снижение вариабельности гликемии и пребывания в диапазоне низких значений гликемии можно рассматривать как вероятный механизм улучшения раннего сердечно-сосудистого прогноза у включенных в исследование пациентов. При этом, различия между группами по другим изученным параметрам [маркеры воспаления (СРБ), маркеры сердечной недостаточности и состояния сократительной функции ЛЖ (pro-BNP и ФВ)] на 3-и сут. лечения были статистически малозначимы, но достигли статистической значимости к 14-м сут. ИМ. Так, в процессе динамического контроля уровня СРБ, было продемонстрировано значительно более выраженное снижение СРБ в группе, получавшей эксенатид. В многочисленных исследованиях продемонстрировано существенное противовоспалительное действие у аГПП1, что позволяет объяснить полученные данные [33–36]. В то же время в более ранних исследованиях было показано, что уровень СРБ был существенно выше у больных, у которых в дальнейшем развились недостаточность ЛЖ и разрыв миокарда, по сравнению с пациентами, у которых не развилось осложнений [37, 38]. Более того, увеличение концентрации СРБ (более 20 мг%) является независимым фактором риска развития аневризмы ЛЖ, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти в течение 1-го года после перенесенного ИМ [39, 40]. Имеются данные о более благоприятном 6-месячном прогнозе после перенесенного ИМ у больных с исходно более низким уровнем СРБ [39–40]. Снижение вариабельности гликемии также имеет важное значение для улучшения жизненного прогноза urgentных пациентов [27–29]. Эти данные позволяют предположить, что возможными механизмами, объясняющими существенное улучшение раннего прогноза пациентов, в группе, получавшей эксенатид, является его позитивное влияние на вариабельность гликемии, процессы воспаления и систолическую функцию ЛЖ. Оценить влияние данной терапии на смертность не представилось возможным в силу малого объема выборки.

Следует отметить, что достижение статистически значимых различий происходило к концу второй недели терапии. Это свидетельствует о необходимости определенного времени экспозиции для развития позитивных негликемических эффектов эксенатида. Это позволяет предположить, что при начале лечения аГПП1 пациентов с СД 2-го типа с высоким риском ИМ до его развития позволит существенно улучшить их сердечно-сосудистый прогноз, снизить риск развития ИМ и тяжесть его течения. Тем не менее при начале терапии в периинфарктный период тоже можно ожидать положительного влияния, хотя и менее выраженного.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить наличие позитивных эффектов от включения в

Рисунок 4. Динамика уровня С-реактивного белка (СРБ) к 14-м сут. инфаркта миокарда в группах сравнения



* $p = 0,001$ в контрольной группе между исходным уровнем и уровнем СРБ на 14-й день терапии

** $p = 0,009$ в исследуемой группе между исходным уровнем и уровнем СРБ на 14-й день терапии

	Группа	N	Ранги		
			Средний ранг	Медиана	Квартили
СРБ (исходно)	Основная	18	17,17*	13	8; 17
	Контрольная	22	23,23**	16	14; 18
СРБ (14 сут.)	Основная	18	12,03*	7	5; 8
	Контрольная	22	27,43**	12	8; 14

терапию в период острого инфаркта миокарда у больных СД2 аГПП1. Данные эффекты могут осуществляться путем как прямого влияния на процессы воспаления, так и уменьшения оксидативного стресса через снижение вариабельности гликемии, а также путем снижения риска развития гипогликемий в периинфарктный период и прямых эффектов на сократимость миокарда.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о большом количестве негликемических эффектов данной группы препаратов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к ишемическому повреждению и

кардиопротекцию [33–36], что делает их перспективными кандидатами на использование у пациентов с СД2, как с высоким риском ИМ, так и переносящих ИМ. Для окончательных выводов об эффективности использования аГПП1 в данной популяции необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Ограничением данного исследования является именно малый объем выборки, однако данная публикация представляет собой промежуточный анализ, и набор больных продолжается, что позволит в дальнейшем представить результаты у большего количества больных.



ЛИТЕРАТУРА

- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of Diabetes on Long-Term Prognosis in Patients With Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*, 2000, 102: 1014-1019.
- Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. The Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2215-2222.
- Рудакова Л.Е., Беляева Ю.Б., Рахматуллово Ф.К., Бондаренко Л.А., Ушакова С.В. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинские науки, Клиническая медицина*, 2001, 2(18): 117. / Rudakova L.E., Belyaeva Y.B., Rakhmatullovo F.K., Bondarenko L.A., Ushakova S.V. Peculiarities of fatal myocardial infarction course in type 2 diabetes mellitus patients. *Meditsinskaya Nauka, Klinicheskaya Meditsina*, 2011, 2 (18): 117.
- Александров А.А. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*, 2005, 3: 34-38. / Alexandrov A.A. et al. Diabetes mellitus and ischemic heart disease: search of solution. *Sakharny Diabet*, 2005, 3: 34-38.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic S et al. Randomized Trial of Insulin-Glucose Infusion Followed by Subcutaneous Insulin Treatment in Diabetic Patients With Acute Myocardial Infarction (DIGAMI Study): Effects on Mortality at 1 Year. *J Am Coll Card*, 1995, 26: 57-65.
- Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(6): 412-424.
- Turnbull FR, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009, 52(1): 2288-2298.
- Singh K, Hibbert B, Singh B et al. Meta-analysis of admission hyperglycaemia in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty: a cause or a marker of mortality. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015, 1: 220-228.
- Birkhead J, Weston C, Timmis A, Chen R. The effects of intravenous insulin infusions on early mortality for patients with acute coronary syndromes who present with hyperglycaemia: A matched propensity analysis using data from the MINAP database 2008-2012. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care*, 2015, 4(4): 344-352.
- Goyal A, Mehta SR, Diaz R et al. Differential Clinical Outcomes Associated With Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 2009, 120: 2429-2437.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A et al. Relationship Between Spontaneous and Iatrogenic Hypoglycemia and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*, 2009, 301(15): 1556-1564.
- Siegelar KL, Jacober SJ, Devries JH. A Decrease in Glucose Variability Does Not Reduce Cardiovascular Event Rates in Type 2 Diabetic Patients After Acute Myocardial Infarction A reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 855-857.
- Zhang X, Xu X, Jiao X et al. The Effects of Glucose Fluctuation on the Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2013, Article ID 576916, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/576916>.
- Su G, Mi S-H, Tao H. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1026-1032.
- Bond A. Exenatide (Byetta) as a novel treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2006, 19: 281-284.
- Plutzky J. The Incretin Axis in Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2011, 124: 2285-2289.
- Ryan D and Acosta A. GLP-1 Receptor Agonists: Nonglycemic Clinical Effects in Weight Loss and Beyond. *Obesity*, 2015, 23(6): 1119-1129.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005, 143: 559-569.
- Irace C, Fiorentino R, Carallo C, Scavelli F, Gnasso A. Exenatide Improves Glycemic Variability Assessed by Continuous Glucose Monitoring in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 2011, 13(12): 1261-1263.
- Lanborg J, Vejstrup N, Kelbaek H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012, 33(12): 1491-1499.
- Monji A et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reverses cardiac remodeling via normalizing cardiac steatosis and oxidative stress in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305: 295-304.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation*, 2004, 109(8): 962-965.
- Национальные рекомендации по диагностике и лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST на ЭКГ. 1-й выпуск 2007. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 1*, 2007, 6(8): 415-500. / National Recommendations on Diagnostics and Therapy of Patients with Acute Myocardial Infarction with ST segment elevation on ECG. Edition 1, 2007. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Appendix 1, 2007, 6 (8): 415-500.
- Стандарты специализированной помощи при сахарном диабете. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112. / Standards of specialized aid for diabetes mellitus. Ed. by Dedova I.I., Shestakova M.V., Ed. 7. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (15): 1-112.
- NICE-SUGAR study investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM*, 2010, 360(13): 1283-1295.
- Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(11): 3008-3013. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2.
- Donati A, Damiani E, Domizi R et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care Resusc*, 2014 Mar, 16(1): 13-23.
- Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dl >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit. Care*, 2015, 19: 179.
- Бабенко А.Ю., Красильникова Е.И., Лихоносов Н.П., Лихоносова А.П., Гринева Е.Н. Влияние различных групп сахароснижающих препаратов на вариабельность гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, клиническое значение. *Сахарный диабет*, 2014, 4: 72-80. / Babenko A.Y., Krasilnikova E.I., Likhonosov N.P., Likhonosova A.P., Grineva E.N. Effect of various groups of sugar-reducing drugs on glycaemia variability in type 2 diabetes mellitus, clinical value. *Sakharny Diabet*, 2014, 4: 72-80.
- Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, Paolisso G. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes. Role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2076-2082. doi: 10.2337/dc12-10199
- Lin C-C, Li C-I, Yang S-Y, Liu C-S, Chen C-C, Fuh MM-T et al. Variation of Fasting Plasma Glucose: A Predictor of Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 2012, 125(4): 416-418. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.07.027.
- Anagnostis P, Athyros VG, Adamidou F et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13: 302-312.
- Hattori Y, Yojima T, Tomizawa A et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia*, 2010, 53: 2256-2263.
- Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 90.
- Burgmaier M, Heinrich C, Marx N. Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1-based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet Med*, 2013, 30: 289-299.
- Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз. *Российский кардиологический журнал*, 2003, 4. <http://medi.ru/doc/6630421.htm>. / Bogova O.T., Chukaeva I.I. Myocardial infarction. Inflammation and forecast. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2003, 4. <http://medi.ru/doc/6630421.htm>
- Antman EM, Fox KM. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions. International Cardiology Forum. *Am Heart J*, 2000 Mar, 139(3): 461-75.
- Williams ES, Shah SJ, Ali S et al. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. *Eur J Heart Fail*, 2008 January, 10(1): 63-69.
- Hudson MP, Christenson RH, Newby LK. Cardiac markers: point of care testing. *Clin. Chim. Acta*, 1999 Jun 30, 284(2): 223-37.