

©Borgis

*Małgorzata Sikora-Frać, Andrzej Budaj

Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych u chorych z cukrzycą typu 2

Management of acute coronary syndromes in patients with diabetes mellitus type 2

Klinika Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Grochowski, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Budaj

Słowa kluczowe

ostry zespół wieńcowy, cukrzyca, hiperglikemia

Keywords

acute coronary syndrome, diabetes mellitus, hyperglycemia

Adres/address:

*Małgorzata Sikora-Frać
Klinika Kardiologii CMKP,
Szpital Grochowski
ul. Grenadierów 51/59, 04-073 Warszawa
tel. +48 (22) 810-17-38
msikora-frac@wp.pl

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego, szczególnie choroba wieńcowa, są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności chorych z cukrzycą typu 2. Powodem tego jest występowanie u osób z cukrzycą typu 2 czynników ryzyka typowych dla choroby wieńcowej oraz czynników ryzyka swoistych dla cukrzyicy. Najważniejsze z nich to: hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność i trombofilia cukrzycowa. W terapii chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i cukrzycą preferowana jest wczesna strategia inwazyjna, czyli leczenie za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej oraz terapia lekami przeciwplateletowymi. Z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia nefropatii pokontrastowej, w tej grupie chorych należy ściśle kontrolować parametry nerkowe po rewaskularyzacji. Ponadto terapia powinna obejmować wszystkie czynniki ryzyka choroby wieńcowej i cukrzyicy oraz dobre wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych u chorych z cukrzycą powinny być preferowane leki kardiologiczne o działaniu antydiabetogennym.

Summary

Cardiovascular diseases, particularly coronary artery disease, are leading causes of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus type 2. In these patient population coincidence of the coronary artery disease and diabetes risk factors have been found. The most important among them are: hyperinsulinemia, hyperglycemia, insulin resistance and prothrombotic state. Early invasive strategy and dual antiplatelet therapy for 12 months are recommended in patients with acute coronary syndromes and diabetes. The high incidence of contrast-induced nephropathy remains a problem in diabetic patients after revascularisation and therefore renal parameters need careful monitoring. Besides glucose-lowering therapy, correction of all known risk factors is an important part of the therapy. In secondary prevention in diabetic patients with acute coronary syndromes cardiovascular medications with potentially favorable glycometabolic effects should be used.

WSTĘP

Choroby układu sercowo-naczyniowego, szczególnie choroba wieńcowa (CAD), są główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności chorych z cukrzycą typu 2 (DM). U chorych z DM ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia oraz ich powikłań wzrasta 2-4-krotnie i uzależnione jest między innymi od czasu i rodzaju leczenia hipoglikemicznego, rodzaju terapii i prewencji chorób sercowo-naczyniowych oraz od płci. Haffner i wsp. wykazali, że pacjenci z DM bez przebytego wcześniej zawału serca (MI) mają tak samo wysokie ryzyko wystąpienia MI jak osoby bez DM po przebytych

MI (1). Badania populacji duńskiej wykazały, że 5-letnia śmiertelność wśród osób z DM bez wywiadu CAD była taka sama jak wśród pacjentów po przebytych MI bez DM. Przyczynami zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z powodu CAD u osób z DM, oprócz typowych czynników ryzyka tej choroby, są czynniki ryzyka swoiste dla DM (tab. 1). Wśród czynników swoistych dla DM najważniejsze to: hiperglikemia, hiperinsulinemia, insulinooporność i trombofilia cukrzycowa.

Istnieją pewne różnice pomiędzy zmianami miażdżycowymi u osób z DM w porównaniu do osób bez zaburzeń węglowodanowych. U pacjentów ze stabilną

Tabela 1. Czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca.

Nieswoiste dla cukrzycy	Swoiste dla cukrzycy
Nadciśnienie tętnicze	Hiperglikemia
Hiperlipidemia	Insulinooporność
Palenie tytoniu	Hiperinsulinemia
Otyłość androidalna	Insulinooporny czynnik wzrostu
Niska aktywność fizyczna	Dysfunkcja śródbłonna (wtórna do hiperglikemii)
Płeć męska	Glikacja proaterogennych lipoprotein
Menopauza	Stres oksydacyjny
Homocysteina	Mikroalbuminuria
Fibrynogen	Trombofilia cukrzycowa
Inhibitor aktywatora plazminogenu	Nadciśnienie tętnicze w przebiegu nefropatii
Hiperurykemia	Czas trwania DM
Stres emocjonalny	
Czynniki genetyczne	

CAD bez DM blaszki miażdżycowe otoczone są grubą czapeczką włóknistą, są ubogokomórkowe i zawierają małe jądro martwicze. Przy współwystępowaniu DM, miażdżycy jest bardziej nasilona, wieloogniskowa, częściej dotyczy małych i średnich tętnic. W blaszkach miażdżycowych u pacjentów z DM częściej dochodzi do krwotoków, a pokrywa blaszki zbudowana z fibroblastów, komórek mięśni gładkich, makrofagów, glikozaminoglikanów, limfocytów T i kolagenu łatwiej ulega pęknięciu, co przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (ACS). U pacjentów z DM częściej dochodzi do rozwoju powikłań wtórnych do ACS, takich jak niewydolność serca i nerek, udar mózgu czy powtórny MI, toteż decyzje terapeutyczne w tej grupie chorych powinny obejmować wszystkie aspekty wymienionych schorzeń.

TRUDNOŚCI Z ROZPOZNAWANIEM CUKRZYCY

Pomimo szerokiego rozpowszechnienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w populacji pacjentów z chorobami układu krążenia, nadal u dużego odsetka chorych zmiany te są niezdiagnozowane. W badaniu Euro Heart Survey osobom bez wcześniej rozpoznanej DM, które zgłaszały się do szpitali z powodu objawów CAD, wykonywano test obciążenia glukozą. Wykazano, że wśród chorych przyjmowanych do szpitala z powodu ostrych objawów CAD 22% stanowili chorzy ze świeżo wykrytą DM, a 36% chorych miało inny rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Natomiast w grupie chorych ze stabilną CAD te proporcje wynosiły odpowiednio 14 i 37% (2). Bardzo ciekawą pracę opublikowali ostatnio Arnold i wsp. na podstawie informacji pochodzących z amerykańskiego rejestru chorych z ostrym MI. W latach 2005-2008 w ramach prowadzonego badania pacjenci z ACS mieli przy przyjęciu oznaczane stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i wyniki tych oznaczeń nie były znane lekarzom prowadzącym. Z 2854 badanych chorych bez wcześniej rozpoznanej DM, 10% spełniło kryteria rozpoznania DM (HbA1c \geq 6,5%). Natomiast lekarze prowadzący podczas tego pobytu w szpitalu nie rozpoznali DM u 65% chorych z grupy ze stężeniem HbA1c \geq 6,5%. Ponadto tylko 5% pacjentów z rozpoznaną DM w ramach niniejszego badania (ale nierozpoznaną w trakcie hospi-

talizacji) miało włączone leczenie hipoglikemiczne w ciągu 6 miesięcy po wypisie ze szpitala (3).

W celu wykluczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej zaleca się wykonanie przed wypisem ze szpitala (ale nie wcześniej niż w 5-tej dobie ACS) testu obciążenia glukozą u wszystkich chorych z ACS bez rozpoznanej DM.

WPŁYW GLIKEMII NA ROKOWANIE CHORYCH Z ACS

Zarówno obecne wcześniej, jak i nowo rozpoznane zaburzenia gospodarki węglowodanowej wpływają niekorzystnie na rokowanie chorych z ACS. Na podstawie danych pochodzących z rejestru GRACE Sinnaeve i wsp. wykazali, że rokowanie pacjentów z ACS zależy między innymi od stężenia glukozy przy przyjęciu. Wewnątrzszpitalne ryzyko zgonu wzrastało od wartości glikemii przy przyjęciu $>$ 125 mg/dl i było dwukrotnie większe u pacjentów z glikemią $>$ 300 mg/dl w porównaniu z pacjentami z normoglikemią. Ponadto ryzyko zgonu wewnątrzszpitalnego związane było ze stężeniem glukozy na czczo i gwałtownie rośnie wraz z wysokimi wartościami glikemii, np. ryzyko zgonu było 8-krotnie wyższe u chorych z glikemią $>$ 300 mg/dl w porównaniu z chorymi z prawidłowymi wartościami glukozy. W okresie 6 miesięcy po wypisie ze szpitala, niezależnie od rodzaju przebytego ACS, ryzyko zgonu pacjentów z glikemią $>$ 125 mg/dl (w czasie hospitalizacji) było wyższe niż chorych z niższym stężeniem glukozy na czczo (4). W analizie badań CREATE-ECLA i OSIS-6 obejmującej 30 636 chorych z ostrym MI, Goyal i wsp. wykazali, że pacjenci ze średnimi wartościami glikemii w pierwszej dobie \geq 144 mg/dl mieli znacznie wyższe 30-dniowe ryzyko zgonu niż osoby ze stężeniem glukozy $<$ 144 mg/dl, niezależnie od współwystępowania DM (13,7 vs 8,4% i 13,2 vs 5%, odpowiednio dla osób z DM i bez DM) (5). Podwyższone stężenia glukozy przy przyjęciu do szpitala korelują z wielkością obszaru lewej komory objętego zawałem oraz szybszą, niekorzystną przebudową komory po MI.

LECZENIE ACS

Pomimo rozwoju metod inwazyjnych i możliwości leczenia farmakologicznego grupa chorych z DM jest grupą o gorszym rokowaniu wśród pacjentów z ACS. Śmiertelność wśród pacjentów z DM i ACS jest zwiększona 2-3-krotnie w porównaniu z osobami bez DM. U pacjentów z DM częściej występują powikłania zależne od ACS, takie jak: niewydolność serca, powtórny MI, udar mózgu czy uszkodzenie nerek. Wynika to z jednej strony z patofizjologii DM i jej niekorzystnego wpływu na wiele narządów oraz skuteczność leczenia kardiologicznego, z drugiej zaś strony, niektóre leki kardiologiczne mogą pogarszać kontrolę glikemii.

Hiperglikemia – wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących leczenia hiperglikemii w ACS są niejednoznaczne. W badaniu DIGAMI chorych z ostrym MI randomizowano do leczenia w dwóch grupach. Pacjentom w grupie intensywnej insulinoterapii

w pierwszej dobie MI podawano wlew insuliny z glukozą (zalecane wartości glikemii wahały się pomiędzy 126-196 mg/dl), a przez kolejne 3 miesiące chorzy otrzymywali insulinę podskórną w czterech wstrzyknięciach na dobę. Druga grupa pacjentów była leczona standardowo, a insulinę podawano tylko w sytuacjach wyjątkowych. Po rocznej obserwacji stwierdzono istotną statystycznie redukcję śmiertelności w grupie intensywnego leczenia (19 vs 26%). Tendencja ta utrzymała się także w kolejnych latach i po 3,5 roku obserwacji redukcja śmiertelności w grupie intensywnej terapii insuliną wynosiła 11%, niezależnie od wyjściowych wartości glikemii (6). Natomiast w badaniu HI-5 nie stwierdzono redukcji śmiertelności wśród osób z DM leczonych wlewem insuliny w pierwszej dobie MI w porównaniu z terapią standardową. Wyniki badania NICE-SUGAR przełożyły się na obecnie obowiązujące standardy postępowania w DM i ACS. W cytowanej pracy w krytycznie chorych leczonych wlewem insuliny do wartości glikemii pomiędzy 80 a 110 mg/dl, odnotowano znamienne więcej epizodów hipoglikemii w porównaniu do chorych, u których wlew insuliny zatrzymywano, gdy stężenie glukozy było mniejsze niż 144 mg/dl (6,8 vs 0,5%). Ponadto stwierdzono większą śmiertelność 90-dniową w grupie intensywnej terapii insuliną (7).

Hipoglikemia aktywuje układ adrenergiczny, co przekłada się na wzrost lepkości i krzepliwości krwi oraz powoduje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego, wzrost rzutu serca i kurczliwości mięśnia sercowego. Wymienione procesy przyczyniają się do nasilenia niedokrwienia miokardium, przez co mogą powodować poszerzenie obszaru zawału, groźne arytmie i niewydolność lewej komory. Zmiany, które można spotkać w elektrokardiogramie osób z hipoglikemią to: wydłużenie odcinka QT, obniżenie odcinka ST i ujemne załamki T.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób układu sercowo-naczyniowego oraz wytyczne dotyczące postępowania w ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) zalecają rozpoczęcie leczenia hipoglikemicznego w ACS, gdy glikemia osiągnęła wartość 180-200 mg/dl (8, 9). Przy obniżaniu glikemii należy uwzględnić choroby współtowarzyszące, długość trwania cukrzycy, wiek chorego i zaawansowanie chorób układu sercowo-naczyniowego. Wartości docelowe stężeń glukozy nie powinny być niższe niż 90 mg/dl. Po ostrym okresie choroby zaleca się taki rodzaj terapii hipoglikemicznej, aby uzyskać $HbA_{1c} \leq 7\%$, ale należy uwzględnić indywidualne potrzeby pacjenta. W optymalnych warunkach stężenie glukozy na czczo powinno wynosić poniżej 120 mg/dl, a po posiłkach < 160-180 mg/dl. U chorych po 70. roku życia z DM trwającą powyżej 20 lat i powikłaniami o charakterze makroangiopatii za zadawalające stężenia HbA_{1c} uważa się wartości $\leq 8\%$.

W leczeniu przewlekłym DM, metformina jest lekiem pierwszego rzutu po uwzględnieniu wydolności nerek. Dobór innych leków hipoglikemicznych uzależnia się od obecności chorób towarzyszących, zapotrzebowa-

nia na insulinę i ewentualnych efektów niepożądanych wynikających z ich stosowania.

Duże nadzieje wiązane są z nowymi lekami hipoglikemicznymi – inkretynomimetykami (agoniści receptora GLP-1 i inhibitory DPP-4). Leki te obok pobudzania komórek beta trzustki do wydzielania insuliny, działają na układ pokarmowy i mózg, zwiększając uczucie sytości. Efekt hipoglikemizujący tych leków jest dobrze udowodniony, a w badaniach SAVOR, EXAMINE, TECOS i ELIXA wykazano, że saksagliptyna, alogliptyna, sitagliptyna i lixisenatid (odpowiednio) nie zwiększają ani nie zmniejszają ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo (10). Kardioprotekcyjne działanie inkretynomimetyków wymaga dalszych dowodów. Agoniści GLP-1 potencjalnie powinny poprawiać funkcję lewej komory poprzez wzrost utylizacji glukozy i poprawiać funkcję śródbłoka poprzez wzrost uwalniania tlenu azotu. Lonborg i wsp. stwierdzili 30% redukcję obszaru MI u pacjentów z ACS z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI), którym do standardowego leczenia dołączono dożylny wlew exatynidu, w porównaniu z chorymi leczonymi zgodnie z wytycznymi. Poprawa dotyczyła jednak tylko tych chorych, u których wlew exatynidu rozpoczęto w ciągu 6 godzin od początku objawów (11). Natomiast w badaniu BEGAMI nie wykazano poprawy funkcji śródbłoka u chorych z ACS leczonych inhibitorem DPP-4 (sitagliptyną).

W żadnej próbie klinicznej nie wykazano, aby podawanie mieszanki glukozy, insuliny i potasu poprawiało wyniki przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) po wystąpieniu STEMI.

LECZENIE INWAZYJNE

Zalecenia ESC dotyczące leczenia inwazyjnego ACS nie różnią się u pacjentów z DM w porównaniu do pacjentów bez DM.

U chorych ze STEMI preferowaną metodą reperfuzyj jest pierwotna (bez wcześniejszej fibrynolizy) PCI. Pierwotna PCI powinna być wykonana jak najszybciej od początku objawów (< 12 godzin), ponieważ największe korzyści z tego leczenia uzyskuje się w ciągu pierwszych 2-3 godzin od początku wystąpienia objawów. Wykonanie pierwotnej PCI po upływie 12 godzin jest uzależnione od nawrotu dolegliwości, wystąpienia niedokrwienia lub arytmii. W metaanalizie Primary Coronary Angioplasty versus Thrombolysis-2, która objęła 6315 pacjentów (w tym 14% chorych z DM), u osób ze STEMI nie wykazano różnic w korzyściach z pierwotnej PCI w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym u osób z DM i bez DM (12).

U pacjentów z NSTEMI-ACS wczesna strategia inwazyjna jest zalecana jako preferowana w stosunku do leczenia nieinwazyjnego. O'Donoghue i wsp. w metaanalizie 9 badań porównali efekty leczenia inwazyjnego i zachowawczego u chorych z NSTEMI-ACS. Do pracy włączono łącznie 9904 chorych, w tym 1789 z DM. Redukcja zgonów, MI niezakończonych zgonem i powtórnych rehospitalizacji z powodu ACS była znamienne większa w grupie leczonej inwazyjnie w porównaniu z leczeniem zachowawczym i dotyczyła

zarówno pacjentów z DM, jak i bez DM. Ponadto częstość MI niezakończonych zgonem była istotnie statystycznie mniejsza wśród chorych z DM w porównaniu z chorymi bez DM (3,7 vs 0,1%; $p = 0,02$) (13).

Czas wykonywania koronarografii i rewaskularyzacji powinien zależeć od profilu ryzyka u danego pacjenta. U osób z grupy bardzo dużego ryzyka należy rozważyć pilną koronarografię w ciągu 2 godzin. U chorych z grupy dużego ryzyka (np. chorzy z DM) należy rozpocząć leczenie inwazyjne w ciągu 24 godzin.

Stenty powlekane (DES) nowej generacji są bardziej skuteczne i potencjalnie bezpieczniejsze niż stenty metalowe (BMS) podczas PCI w STEMI i NSTEMI-ACS (14).

Pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG) w STEMI i NSTEMI-ACS wykonuje się rzadko i wskazania do zabiegu są takie same u osób z DM, jak i bez DM. W STEMI CABG może być wskazane u pacjentów, u których anatomia zmian w tętnicach wieńcowych nie pozwala na wykonanie PCI, ale tętnica związana z zawałem jest drożna.

U pacjentów z NSTEMI-ACS wykonuje się plastykę tętnicy odpowiedzialnej za ACS. Przy występowaniu nasilonych zmian w pozostałych naczyniach, czas wykonania CABG dobiera się indywidualnie w zależności od zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych oraz stanu klinicznego chorego. W proces decyzyjny powinien być zaangażowany zespół specjalistów zajmujących się chorobami serca (Heart Team). CABG w ostrej fazie NSTEMI-ACS należy rozważyć tylko wtedy, gdy PCI tętnicy dozawałowej jest nieskuteczna, a stan hemodynamiczny pacjenta jest niestabilny. U osób z chorobą pnia lewej tętnicy wieńcowej lub z chorobą trójnaczyńową obejmującą proksymalny odcinek gałęzi przedniej zstępującej, CABG powinno się wykonać podczas tego samego pobytu w szpitalu.

Dotychczas przeprowadzone badania, m.in. badanie FREEDOM, wskazują, że preferowaną metodą rewaskularyzacji w stabilnej CAD u chorych z DM i liczbą punktów w skali SYNTAX > 22 powinno być CABG. U pacjentów z CAD i DM oraz liczbą punktów w skali SYNTAX ≤ 22 należy rozważyć rewaskularyzację za pomocą PCI (15).

U chorych z DM poddawanych rewaskularyzacji istnieje większe ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek. Należy skrupulatnie monitorować czynność nerek u wszystkich pacjentów z DM i ACS, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet, osób starszych, osób z niską wagą ciała oraz przyjmujących metforminę. U osób z DM i uszkodzeniem nerek zaleca się stosowanie jonowych, niskoosmolarnych lub izosmotycznych środków kontrastowych. Objawy nefropatii pokontrastowej (CIN) występują najczęściej pomiędzy 24. a 72. godziną po podaniu środka kontrastowego. Podstawę profilaktyki CIN stanowi odpowiednie nawodnienie chorego. W miarę możliwości płyny należy podawać doustnie lub dożylnie przed zabiegiem, w jego trakcie oraz po zabiegu (6-24 godziny), monitorując stan krążenia chorego. Zalecanym płynem podawanym dożylnie jest izotoniczny roztwór NaCl. W przypadku bardzo dużego ryzyka wystąpienia CIN lub gdy nie można zastosować nawodnienia przed procedurą, pomocne przy nawadnianiu po zabiegu może być zastosowanie dożylnego bolusa furosemidu.

FARMAKOTERAPIA

Leczenie farmakologiczne wpływa na poprawę rokowania chorych z ACS i DM w takim samym, a w niektórych przypadkach nawet w większym stopniu niż u osób bez DM.

Leki przeciwkrzepliwe

Podwójna terapia przeciwplatek zalecana jest u wszystkich chorych z DM przez 12 miesięcy po ACS. Zarówno hiperglikemia, jak i insulinooporność, które towarzyszą DM, wpływają na wzrost aktywności płytek krwi, toteż pacjenci z DM mogą mieć upośledzoną odpowiedź na leczenie klasycznymi lekami przeciwplatekowymi (aspiryna i klopidogrel) w porównaniu z osobami bez DM. Nowsze blokery receptorów płytkowych P2Y₁₂, prasugrel i tikagrelor, wykazują lepszy efekt terapeutyczny niż klopidogrel u chorych z DM. W badaniu TRITON TIMI-38, do którego włączono 13 608 chorych ze STEMI, w tym 23% pacjentów z DM (6% leczonych insuliną), chorzy byli randomizowani do grup leczonych klopidogrelem lub prasugrelem. W grupie chorych z DM leczonych prasugrelem doszło do 30% redukcji ilości incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą klopidogrel. Natomiast w grupie chorych bez DM leczonych prasugrelem odnotowano tylko 14% redukcję występowania incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą klopidogrel. Co więcej w grupie pacjentów bez DM leczonych prasugrelem odnotowano więcej krwawień w porównaniu z pacjentami przyjmującymi klopidogrel. Nie było różnic w częstości krwawień pomiędzy dwoma badanymi lekami w grupie chorych z DM (16). W subanalizie badania PLATO dotyczącej farmakodynamiki leków, wykazano większe zahamowanie aktywności płytek u chorych z DM leczonych tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem.

Stosowanie inhibitorów GP IIb/IIIa w erze przed klopidogrelem wiązało się z redukcją śmiertelności wśród pacjentów z ACS i DM. Ich rola w kontekście stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej wymaga wyjaśnienia.

Inne leki

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i sartany – to grupa leków o korzystnym działaniu w ACS i DM. W badaniu GISSI-3 wykazano, że lisinopril dołączony w pierwszej dobie do leczenia ostrego MI, wpłynął na redukcję śmiertelności. Leczenie lisinopilem chorych z DM związane było z 30% redukcją śmiertelności w ciągu pierwszych 6 tygodni po MI w porównaniu z 5% redukcją śmiertelności u pacjentów bez DM.

ACEI i sartany należą do leków o potencjalnym antydiabetogennym działaniu. Wtórnie do zmniejszenia wydalania potasu w wyniku hamowania osi renina-angiotensyna-aldosteron, powodują wzrost sekrecji insuliny. Natomiast poprzez wazodilatację i wzrost przepływu krwi przez mięśnie szkieletowe, wpływają na wzrost wrażliwości na insulinę. Terapię lekami z grupy ACE-I lub sartanami należy rozpocząć w czasie hospitalizacji z powodu ACS i kontynuować u chorych na DM z frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą < 40%,

z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek. Należy ją także rozważyć u wszystkich pacjentów ze STEMI (8).

Statyny – to kolejna bardzo ważna grupa leków, których stosowanie wiąże się z poprawą przeżycia u pacjentów z ACS i DM. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi statyny powinny być podawane w maksymalnej, tolerowanej przez pacjenta dawce, tak by osiągnąć docelowe wartości LDL-cholesterolu < 70 mg/dl (8, 9). Statyny należą do leków diabetogennych i mogą pogarszać metabolizm glukozy, ale efekt ten zależy od wieku chorego i dawki leku. Obecnie obowiązuje poglądy, że korzystne działanie statyn przewyższa działanie diabetogenne. Leczenie 255 pacjentów statyną przez 4 lata indukuje 1 przypadek DM, ale zapobiega 5,4 zgonom lub zawałom serca na każdy 1 mmol/l redukcji LDL-cholesterolu (17).

Leki beta adrenolityczne – poprawiają rokowanie u chorych z DM, którzy przeżyli MI, gdyż zmniejszają prawdopodobieństwo kolejnego MI, komorowych zaburzeń rytmu i nagłego zgonu. Beta adrenolityki mają różny profil działania w stosunku do metabolizmu glukozy. Nieselektywni antagoniści receptorów alfa i beta, z właściwościami wazodilatacyjnymi (karwedilol i labetalol) oraz beta-1 adrenolityk nasilający syntezę tlenu azotu (nebiwolol) zmniejszają stres oksydacyjny, zwiększają insulinowrażliwość i zmniejszają osoczną insulinemię. Właściwości tych nie posiadają metoprolol oraz atenolol i w związku z tym ich stosowanie może

powodować niekorzystne efekty metaboliczne. Biorąc powyższe pod uwagę, u chorych z DM zaleca się stosowanie wyżej wymienionych beta adrenolityków nowej generacji.

PODSUMOWANIE

Pomimo braku różnic w zasadniczym podejściu do leczenia ACS u chorych z DM i bez DM, rokowanie u chorych na DM jest nadal niekorzystne. Powody takiej sytuacji nie zostały całkowicie wyjaśnione, ale zapewne do zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych przyczyniają się częstsze występowanie powikłań i brak odpowiedniego leczenia, np. badania wykazują, że u pacjentów z DM rzadziej stosuje się rewaskularyzację i pochodne tienopirydyny, co wpływa na śmiertelność wewnątrzszpitalną i podwyższone ryzyko zgonu w obserwacji długoterminowej. Ponadto ze względu na różnorodność objawów, u chorych z DM i ACS może dochodzić do większych opóźnień w hospitalizacji. W związku z tym terapia tej grupy chorych powinna uwzględniać obowiązujące wytyczne leczenia ACS, obejmować wszystkie czynniki ryzyka CAD i DM oraz dobre wyrównanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W prewencji wtórnej ACS powinny być preferowane leki kardiologiczne o działaniu antydiabetogennym. Stosowanie diabetogennych leków kardiologicznych wymaga kontroli i monitorowania glikemii i HbA1c.

PIŚMIENNICTWO

- Haffner SM, Lehto S, Rönnema T et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A et al.: Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25: 1990-1997.
- Arnold SV, Stolker JM, Lipska KJ et al.: Recognition and incident diabetes mellitus during an acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015 May; 8(3): 260-267.
- Sinnaeve PR, Steg G, Fox KA et al.: Association of elevating fasting glucose with increased short-term and 6-month mortality in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2009; 169: 402-409.
- Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC et al.: Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009; 157: 763-770.
- Malmberg K: Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *NEJM* 2009; 360: 1283-1297.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al.: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.: 2015 ESC Guidelines for management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015 Aug 29, pii: ehv320. [Epub ahead of print].
- Hirshberg B, Katz A: Insights from cardiovascular outcome trials with novel antidiabetes agents: What have we learned? An industry perspective. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 87.
- Lonborg J, Kelberk H, Vejstrup N et al.: Exanatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-diuretion of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 288-295.
- Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ et al.: Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 Trialists Collaborators G. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1353-1359.
- O'Donoghue M, Vaidya A, Rizwan A et al.: An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 106-111.
- Windecker S, Kohler P, Alfonso F et al.: 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularisations. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619.
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al.: Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-2384.
- Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ et al.: Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626-1636.
- Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al.: Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *JACC* 2011; 57: 1535-1545.