

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: НА ПУТИ К МЮНХЕНУ-2008

И.И. Дедов, Ан.А. Александров

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: на пути к Мюнхену-2008

И.И. Дедов, Ан.А. Александров

Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Обсуждаются результаты исследований по лечению больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с нарушениями углеводного обмена. По данным авторов, у 67% больных ОИМ имеются нарушения толерантности к глюкозе, а у 44% больных они достигают уровня сахарного диабета (СД). Риск смерти в результате ОИМ у больных СД в несколько раз выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. Интенсивная коррекция глюкозы крови приводит к выраженному снижению смертности. У больных СД с ОИМ необходимо как можно быстрее снизить концентрацию глюкозы в крови до нормы. При резко повышенном уровне глюкозы это может быть сделано с помощью инсулина, а при умеренном повышении – с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Несмотря на широкое применение препаратов этой группы, остается неясным, какой препарат является наиболее эффективным у больных ОИМ с нарушением углеводного обмена.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, нарушение углеводного обмена.

РФК 2008;2:58-65

Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: on the way to Munich-2008

I.I. Dedov, A.A. Alexanrov

Endocrinology scientific center of Rosmedtechnology, Moscow

Results of trials on the therapy of patients with acute myocardial infarction (MI) and glucose metabolism disturbances are discussed. According to author's data, 67% of patients with MI have glucose tolerance disturbances including 44% of patient with these reaching the level of diabetes mellitus (DM). Mortality risk in patients with MI and DM is some times higher than this in patients with MI without glucose metabolism disturbances. Active glucose correction results in significant mortality risk reduction. It is necessary to reduce glucose blood level to normal one as soon as possible in patients with MI and DM. It can be managed with insulin, if the glucose blood level is intensively increased or with per oral glucose lowering medicines, if there is moderate hyperglycemia. In spite of wide usage of these class drugs, it is not still clear which medicine is mostly effective in patients with MI and glucose metabolism disturbances.

Key words: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, glucose metabolism disturbances.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:58-65

В последние дни августа 2008 г. в Мюнхене начнется очередной Конгресс Европейского Общества Кардиологов. Планируется, что способы, проблемы и перспективы визуализации сердечно-сосудистой системы займут центральное место в работе этого научного форума. Это не случайно, так как сердечно-сосудистая визуализация в настоящее время, безусловно, является «краеугольным камнем» клинической кардиологии.

Молниеносная техническая революция в области эхокардиографической, ядерно-магнитной, компьютерной мультиспиральной и изотопной визуализации привела к появлению новых представлений об ишемическом и постишемическом миокарде, позволила сформулировать диагностические признаки «новых» ишемических синдромов, помогла увидеть потенциальную границу эффективности интервенционных воздействий, наметила пути ее преодоления и при этом, как часто бывает, привела к «парадоксальному» всплеску интереса кардиологов к изучению кардиопатий не-ишемического происхождения. Ожидается, что на предстоящем конгрессе будут обсуждены новые рекомендации для практической кардиологии. Однако по

окончании Конгресса все его результаты вряд ли сразу же обретут приемлемую для всех форму. Для официальной формулировки рекомендаций по лечению острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом (СД), впервые озвученных в Мюнхене в 2004 году, потребовалось почти 3 года.

В сентябре 2004 г. в Мюнхене один за другим прошли два больших Европейских Конгресса: Конгресс Европейского общества кардиологов и ежегодная Конференция Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета. На них были представлены результаты двух крупнейших исследований, посвященных острому инфаркту миокарда у больных СД. На Конгрессе Европейского общества кардиологов были доложены результаты исследования The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, подчеркнувшего наличие выраженных нарушений углеводного обмена у большинства больных острым инфарктом миокарда. На Конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета впервые были представлены результаты исследования DIGAMI-2, посвященного изучению роли сахароснижающей терапии в прогнозе острого ин-

фаркта миокарда у больных СД 2-го типа. Интерес к результатам исследования DIGAMI-2 был огромен. Ожидалось, что это большое и хорошо спланированное исследование окончательно подтвердит необходимость интенсивной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда и оправдывает энтузиазм и надежды врачей, возникшие после завершения исследования DIGAMI-1 в 1990-1995 гг. Результаты DIGAMI-2 оказались настолько неожиданными, что потребовалось более 2-х лет, чтобы они были осмыслены и отражены в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, которые были опубликованы в январе 2007 г. [1]. Теперь итоги Мюнхенских конференций подведены и имеется согласованный официальный взгляд на решение проблемы сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда у больных СД.

Предыстория и суть вышеуказанных исследований помогают понять причину возникновения проблемы сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда и оценить значимость рекомендаций, создание которых потребовало почти 20 лет напряженных усилий.

По данным международных регистров, опубликованных в 2000-2004 гг, больные с ранее диагностированным СД составляют от 19 до 23% всех больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда [1]. Однако у значительной части лиц диагноз СД ставится впервые только при обследовании по поводу инфаркта миокарда в палате интенсивной терапии кардиологической клиники. В 1977 г. мы обнаружили, что в острый период инфаркта миокарда, по данным перорального теста на толерантность к глюкозе, у 67% лиц имеются нарушения толерантности к глюкозе. Причем у 44% больных они достигают уровня СД [2] (рис. 1)

В настоящее время наиболее крупным исследованием нарушений толерантности к глюкозе у больных ИБС является «The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart», проходившее с 10 февраля 2003 г. до 16 января 2004 г. в 110 центрах 25 стран мира. Исследование включало в себя 4961 больных, обратившихся к кардиологам по поводу ИБС. Из 2107 больных, поступивших в отделения неотложной помощи, у 1897 был диагностирован острый коронарный синдром (ОКС). У 31% больных ранее был диагностирован СД 1-го или 2-го типа. Среди 923 больных ОКС, не имевших ранее нарушений углеводного обмена, нарушения толерантности к глюкозе (пероральный тест) были выявлены у 36%; у 22% СД был выявлен впервые. У остальных 42% больных толерантность к глюкозе была нормальной. Общая доля больных СД среди лиц с острым инфарктом миокарда составила 45 – 53% [3,4].

Хорошо известно, что риск смерти в результате ин-



Рисунок 1. Нарушение углеводного обмена у больных с острым инфарктом миокарда [2]

фаркта миокарда у больных СД значительно выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. По данным регистра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events), у больных с ранее установленным диагнозом СД внутригоспитальная смертность от инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркта миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии составляет, соответственно, 11,7; 6,3 и 3,9%. Эти показатели значительно выше, чем у больных без СД – 6,4; 5,1 и 2,9% [1].

Повышенный риск смерти, отмеченный у больных СД в острый период инфаркта миокарда, сохраняется в течение нескольких лет [5-13]. Смертность в 1-й год после инфаркта миокарда у больных СД составляет 15-34% и достигает 45% в течение 5-ти последующих лет. Относительный риск общей смертности после учета основных клинических показателей, сопутствующих заболеваний и терапии при СД находится на уровне 1,3 - 5,4 усл. ед. и несколько выше у женщин, чем у мужчин.

Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей ишемией миокарда, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, электрической нестабильностью миокарда, повторными инфарктами миокарда и инсультами [11,14-18].

Многие факторы при СД способствуют развитию такого неблагоприятного прогноза. Больные СД часто имеют диффузное, далеко зашедшее поражение коронарного русла, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность крови, повышенную агрегацию тромбоцитов, вегетативную дисфункцию и, зачастую, признаки диабетической кардиомиопатии.

Нарушения углеводного обмена, даже впервые обнаруженные во время острого инфаркта миокарда, существенно влияют на прогноз больных [3]. Чем

выше степень имеющихся нарушений толерантности к глюкозе в остром периоде инфаркта миокарда, тем больше развивается сердечно-сосудистых осложнений. Однако при сравнении прогноза у больных с впервые выявленным и с длительно существующим СД худший сердечно-сосудистый прогноз отмечается у лиц с длительным течением заболевания (рис. 2), т.е. более выраженной инсулиновой недостаточностью.

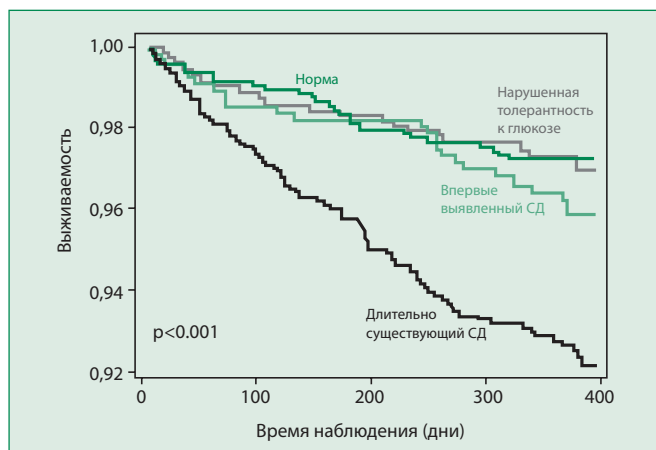


Рисунок 2. Выживаемость после острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня глюкозы

Отсюда — острый интерес к попыткам изменения прогноза острого инфаркта миокарда у больных СД с помощью коррекции углеводного обмена (быстрой ликвидации инсулиновой недостаточности путем перехода с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию) [19].

Исследование DIGAMI-1 (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study) — многоцентровое рандомизированное исследование, проводившееся с 1990 по 1995 гг в 16 больницах Швеции [20] — ставило перед собой цель оценить значимость интенсивной терапии инсулином для снижения смертности и инвалидизации больных острым инфарктом миокарда, страдающих СД. Потенциал работы был значительно шире указанных рамок. Имелись все основания считать, что результаты работы помогут ответить на такие вопросы, как «Имеет ли способ коррекции нарушений углеводного обмена в остром периоде инфаркта миокарда принципиальное значение?» и «Обладает ли инсулин специфическими «защитными» свойствами при использовании его в остром периоде инфаркта миокарда у больных с нарушениями углеводного обмена?».

В исследование DIGAMI-1 включались больные, поступавшие в коронарные блоки госпиталей с признаками инфаркта миокарда, развившегося не позднее, чем за 24 ч до госпитализации. Исследование включало больных, ранее страдавших СД, а также пациентов с уровнем глюкозы в крови при поступлении ≥ 11 ммоль/л. Последних считали больными со впервые

выявленным СД. СД классифицировался как инсулин независимый (инсулиннезависимый) (ИНСД, СД 2-го типа) или инсулинозависимый диабет (ИЗСД, СД 1-го типа) в соответствии с критериями National Diabetes Data Group. К больным ИНСД (СД 2-го типа) относили пациентов старше 40 лет при выявлении у них СД, не нуждавшихся в инъекциях инсулина в течение ≥ 2 лет после начала сахароснижающей терапии, а также не склонных к развитию кетоацидоза.

Первично было обследовано 1240 больных СД с подозрением на острый инфаркт миокарда. Окончательно в исследование было включено 620 больных, в дальнейшем разделенных на две группы в соответствии с проводимым лечением: 306 больных были отобраны для интенсивного лечения инсулином, а 314 составили группу контроля.

До рандомизации больных в эти группы их оценивали по степени сердечно-сосудистого риска и использованию инсулина в прошлом. К больным высокого риска отнесли пациентов, у которых было ≥ 2 следующих признака: возраст старше 70 лет, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, наличие недостаточности кровообращения или текущий прием сердечных гликозидов. В результате были выделены больные 4-х типов: (I) без инсулина и с низким риском; (II) без инсулина и с высоким риском; (III) с инсулином и с низким риском; (IV) с инсулином и с высоким риском.

Больным, случайным образом отобранным для интенсивной терапии инсулином, инфузия глюкозо-инсулиновой смесью начиналась как можно раньше после их поступления в блок кардиореанимации. В среднем, инфузия смеси начиналась через 13 ± 7 ч ($M \pm \delta$) после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжалась в течение ≥ 24 часов. Схема инфузии представлена в табл. 1. После прекращения инфузии смеси больным назначались подкожные инъекции инсулина в течение минимум 3 мес.

Больные контрольной группы получали сахароснижающую терапию в соответствии с профессиональными представлениями дежурного врача. Проводимая кардиальная терапия отвечала жестким современным критериям и была достаточно унифицированной для обеих групп больных. Тромболизис, β -блокаторы и аспирин назначались как можно раньше при отсутствии противопоказаний.

Больных наблюдали в течение 1 г. Через 3 и 12 мес. после рандомизации все больные были осмотрены повторно. В дальнейшем они наблюдались семейными врачами. Последняя информация о состоянии всех больных была представлена сотрудниками каждого участвующего в DIGAMI-1 медицинского центра до 31 июля 1995 г. Время наблюдения за больными колебалось от 1,6 до 5,6 лет. Среднее время участия больного в исследовании составило 3,4 г, и этот показатель не раз-

Таблица 1. Схема введения инсулина в остром периоде ИМ

• 500 мл 5% декстрозы с 80 ед. растворимого инсулина • Начальная скорость инфузии – 30 мл/час • Контроль гликемии каждый час	
Правила проведения инфузии	
Концентрация глюкозы крови (ммоль/л)	Регуляция введения
> 15	8 Ед инсулина в/в болюсно увеличить скорость на 5 мл/час
11-14,9	увеличить скорость на 3 мл/час
7-10,9	поддерживать начальную скорость
4-6,9	снизить скорость на 6 мл/час
< 4	прекратить инфузию до подъема глюкозы >7 ммоль/л, при симптомах гипогликемии ввести 20 мл 30% глюкозы в/в, возобновить инфузию со скоростью, сниженной на 6 мл/час

Ahmad AM, VoraVoraJP. Management of Diabetes during Surgery, Myocardial Infarction and Labour. In Emergencies in diabetes. Krentz AJ, 2004

личался у подгрупп больных с различной степенью сердечно-сосудистого риска [20].

Сравнение исходных клинических показателей у больных обеих групп (табл. 2) свидетельствует об их практической идентичности. За исключением различия в сахароснижающей терапии эти группы больных не отличались по применяемым медикаментозным средствам.

При выписке из стационара инсулинотерапия сохранялась у 86% больных группы интенсивного вмешательства и у 44% больных контрольной группы ($p < 0,0001$). Аналогичное соотношение (80% и 45%) осталось через 3 месяца после выписки ($p < 0,0001$) и через год (72% и 49%) после перенесенного инфаркта миокарда ($p < 0,0001$). Интенсивная инсулинотерапия привела к достоверно более низким показателям глюкозы в крови (табл. 3) в период госпитализации и к более выраженному снижению концентрации гликированного гемоглобина в течение всего времени наблюдения за больными (табл. 4).

За период госпитализации смертность в группе интенсивного вмешательства не отличалась от соответствующего показателя в контрольной группе. Через год после перенесенного инфаркта миокарда в общей группе вмешательства умерли 102 больных (33%), в группе контроля 138 человек (44%) ($p = 0,011$). Относительное снижение риска смерти составило 28% (рис. 3). Наиболее выраженное снижение смертности отмечалось в подгруппе больных интенсивного вмешательства, которые до поступления в коронарный блок не лечились инсулином и имели наименьший риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Снижение уровня гликированного гемоглобина составило у них, в среднем, 1,4%.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных в DIGAMI-1

Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Возраст, годы	68±9	68±9	0,4
Мужчины/женщины, n(%)	197(63)/117(37)	191(62)/115(38)	0,9
ИМТ, кг/м ²	27±4	27±4	0,5
В анамнезе, n(%):			
• Инфаркт миокарда	117(37)	121(40)	0,6
• Стенокардия	164(52)	176(58)	0,2
• Гипертония	154(49)	143(47)	0,6
• Недостаточность кровообращения	70(22)	69(23)	0,9
Тип диабета, n(%):			
• Инсулиннезависимый	265(84)	251(82)	0,5
• Инсулинзависимый	49(16)	55(18)	0,5
• Неизвестно	47(15)	31(10)	0,2
Длительность диабета	8(0-67)	8(0-68)	0,9
Антидиабетическое лечение			
• Нет	47(15)	31(10)	0,1
• Диета	39(12)	33(11)	0,1
• Пероральные препараты	115(37)	140(46)	0,1
• Инсулин	113(36)	102(33)	0,1

Таблица 3. Показатели углеводного обмена в DIGAMI-1

Уровни концентрации в крови	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Глюкоза при рандомизации, ммоль/л	15,7±4,2	15,4±4,1	0,4
НbA1c при рандомизации, %	8,0±2,0	8,2±1,9	0,2
Глюкоза через 24 часа после рандомизации ммоль/л	11,7±4,7	9,6±3,3	<0,0001
Глюкоза при выписке, ммоль/л	9,0±3,0	8,2±3,1	<0,01

Таблица 4. Отдаленные результаты DIGAMI-1

Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Дельта снижения НbA1c через 3 месяца, %	0,4	1,1	<0,0001
Дельта снижения НbA1c через 12 месяцев, %	0,4	0,9	<0,0001
Через 1 год уровни глюкозы натощак в группах контроля и вмешательства не различались ($p > 0,1$)			

Среди этих, наиболее легких, больных в подгруппе интенсивного вмешательства умерли 25 человек (18%), а в подгруппе контроля – 44 пациента (33%). Относительное снижение смертности составило 51% ($p = 0,004$). Различия в смертности в этих подгруппах обнаруживались уже при выписке из стационара (рис.4).

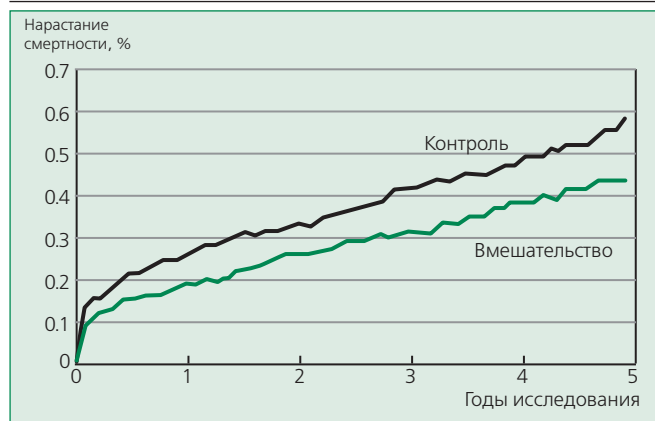


Рисунок 3. Кривая смертности больных в течение периода наблюдения в DIGAMI-1

Было сделано заключение, что инфузия глюкозо-инсулиновой смеси в сочетании с последующим интенсивным применением подкожных инъекций инсулина при остром инфаркте миокарда у больных СД улучшает их выживаемость в течение первого года. Абсолютное снижение смертности на 11 % означает, что на каждых 9-ых больных, получавших подобную терапию, приходится 1 спасенная жизнь.

Однако исследование не смогло ответить на вопрос о причинах снижения смертности. Общий уровень смертности оказался значительно ниже ожидаемого, и это не позволяло статистически проанализировать, какой из компонентов интенсивной инсулинотерапии (в/в инфузия, п/к инъекции инсулина или их сочетанное воздействие) обуславливает полученный эффект. Не просто было объяснить также, почему снижение смертности наиболее выражено в группе больных с низким риском смерти и с наименьшими признаками инсулиновой недостаточности. Опыт терапевтических вмешательств, направленных на снижение сердечно-сосудистой смертности при других нозологических формах, свидетельствует о существовании обратных зависимостей. Так, хорошо известно, что коррекция артериального давления (АД) с помощью гипотензивных препаратов снижает сердечно-сосудистую смертность у лиц с наиболее высоким уровнем АД и оказывает менее выраженное воздействие на смертность больных с «мягкой» артериальной гипертензией.

Кроме того, имелись сомнения в том, можно ли рассматривать всех включенных в исследование лиц как больных с СД. У ряда больных впервые зарегистрированный подъем глюкозы в крови в острый период инфаркта миокарда происходил на фоне нормального уровня гликированного гемоглобина. Скорее всего, это были больные без СД, но с большим объемом поражения миокарда, приведшим к резкому нарушению периферической гемодинамики и выраженным транзиторным метаболическим нарушениям. Именно эти лица, имевшие гипергликемию в острый период инфаркта

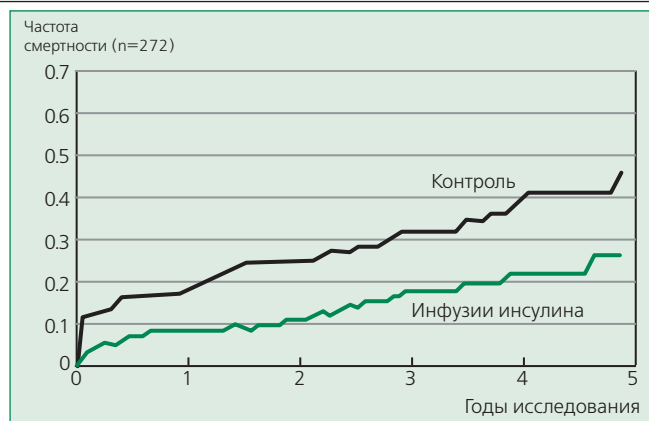


Рисунок 4. Смертность больных сахарным диабетом с наиболее низким риском осложнений и нелеченных ранее инсулином

миокарда, вероятно, составили группу больных с нормальным уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина в постгоспитальном периоде. В любом случае, у этих больных прогноз острого инфаркта миокарда должен был быть более благоприятным, чем у лиц с СД.

Совсем другими, с прогностической точки, зрения были больные с впервые обнаруженными в острый период инфаркта миокарда выраженными нарушениями углеводного обмена и сопутствующим повышением уровня гликированного гемоглобина. Высокая вероятность наличия у этих больных той или иной степени диабетической кардиомиопатии и выраженного снижения коронарного резерва, естественно, определяет их более тяжелый сердечно-сосудистый прогноз. Кроме того, в исследование включались больные с длительно существующим СД как 1-го, так и 2-го типов. О тяжелом течении инфаркта миокарда у таких больных уже говорилось выше. При этом, у больных СД 1-го типа осложнения инфаркта миокарда особенно неблагоприятны.

Естественно, попытка унитарного воздействия на метаболизм миокарда у больных, существенно различающихся по исходному сердечно-сосудистому прогнозу, принципиально не может привести к одинаковым результатам. Возможно, разнородность больных, включенных в исследование, и не позволила однозначно ответить на поставленные вопросы.

С другой стороны, еще в 1979 г. Rogers с соавт. [21] обнаружили, что использование в остром периоде инфаркта миокарда глюкозо-инсулин-калиевой смеси, действительно, дает наибольший терапевтический эффект именно у больных без СД с низким риском развития осложнений. Авторы высказывают ряд предположений о возможных причинах такого эффекта. Трудно считать, однако, что подобные результаты можно рассматривать как доказательство необходимости применения инсулина у всех больных с инфарктом миокарда и тем более перевода на инсулинотерапию в остром периоде инфаркта миокарда всех больных с СД.

Еще одним парадоксальным фактом в исследовании DIGAMI-1 было увеличение смертности среди больных, получавших ингибиторы АПФ по поводу клинически выраженной недостаточности кровообращения. Интересно, что эта взаимосвязь была подтверждена как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [20]. Эти данные, противоречащие всем ранее известным фактам, наводят на мысль о необоснованности распространения выводов, полученных в DIGAMI-1 на всю, без исключения, популяцию больных СД с острым инфарктом миокарда.

Новое исследование DIGAMI-2, начатое в 1998 г, должно было исправить неопределенность возникшей ситуации. Многоцентровое, проспективное, рандомизированное, открытое исследование DIGAMI-2 было направлено на сравнение трех стратегий лечения острого инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа. Исследование проводилось в 44 центрах Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии и Великобритании и включало 1253 больных [22].

В отличие от DIGAMI-1 в исследование вошли только больные СД 2-го типа с инфарктом миокарда. При этом уровень глюкозы в плазме у данных больных при поступлении не имел принципиального значения для включения в исследование. Такие больные составили 77-79% всех включенных в исследование лиц. Кроме того, в исследование включались больные без анамнеза СД с уровнем глюкозы в крови ≥ 11 ммоль/л при госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда (впервые выявленный диабет).

Основная цель DIGAMI-2 заключалась в оценке общей смертности и ее причин у лиц с различной тактикой сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда.

Для этого все больные были рандомизированы на три группы. Больным 1-ой и 2-ой групп сразу же после рандомизации начинали в/в введение глюкозо-инсулиновой смеси по вышеописанной методике. Перед вра-

чом ставилась задача как можно быстрее снизить уровень глюкозы в крови до 7-10 ммоль/л и удерживать его с помощью в/в инфузии не менее 24 ч. Затем в/в инфузия прекращалась, и далее тактика контроля углеводного обмена у этих двух групп больных была различной.

У больных 1-ой группы в течение последующих 3 мес для контроля уровня глюкозы в крови использовались только п/к многократные инъекции инсулина – короткого действия перед едой и средней продолжительности действия в вечернее время. Целевой уровень глюкозы в крови при этом был определен как 5-7 ммоль/л натощак и не более 10 ммоль/л после еды.

Во 2-ой группе больных после прекращения в/в инфузии инсулина никакой унифицированной тактики контроля уровня глюкозы крови не предусматривалось. Тактику контроля определял непосредственно лечащий врач, и ее интенсивность, как и выбор применяемых лекарственных средств, могли колебаться в достаточно широких пределах. При этом специальные целевые уровни глюкозы в крови заранее не оговаривались.

В 3-ей группе больных обязательного введения в/в инсулина не проводилось. Уже с момента поступления больного в клинику сахароснижающая терапия строилась исключительно на представлениях конкретных лечащих врачей о необходимости приёма тех или иных лекарственных средств и интенсивности снижения уровня глюкозы в крови. В результате в 3-ей группе в/в инсулинотерапия в остром периоде инфаркта миокарда была проведена у 14% больных, в то время как в 1-ой и 2-ой группах, соответственно, – в 94% и 94% случаев. Более подробно сахароснижающая терапия при рандомизации и выписке представлена в табл. 5.

Можно видеть, что характер сахароснижающей терапии у лиц 3-ей группы при поступлении и выписке изменился незначительно, в то время как в 1-ой группе частота применения инсулина за период госпита-

Таблица 5. Сахароснижающая терапия при поступлении и выписке из стационара (DIGAMI-2)

Гипогликемическая терапия	Рандомизация, %			Выписка, %		
	Группа 1 (n=474)	Группа 2 (n=474)	Группа 3 (n=306)	Группа 1 (n=460)	Группа 2 (n=441)	Группа 3 (n=290)
Глибенкламид	25,1	19,7	20,3	4,2	17,7	20,3
Глипизид	6,8	7,6	5,9	1,6	7,0	7,2
Глимеперид	4,6	5,3	2,9	1,6	6,8	5,9
Метогормин	24,5	24,9	24,5	5,8	24,9	22,1
Акарбоза	0,4	1,1	1,6	0,0	1,1	1,4
Без пер ор терапии	47,9	50,3	53,3	88,2	47,8	47,2
Инсулин						
1/сутки	6,8	6,8	5,6	8,9	8,2	7,6
2/сутки	13,5	16,3	14,7	33,6	21,1	17,9
многократно	9,5	9,5	10,8	42,4	15,2	13,1
Без лечения	27,6	29,2	35,0	9,3	16,6	21,0

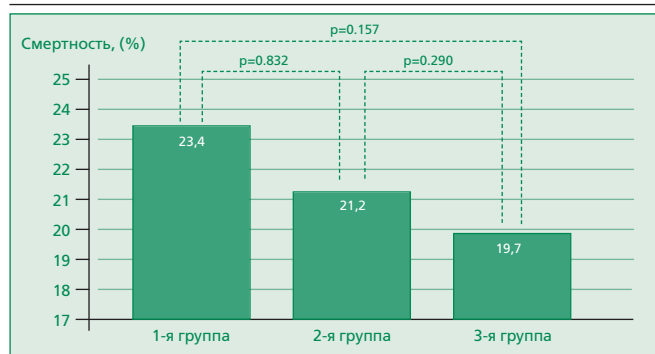


Рисунок 5. Смертность в течение 2-х лет после перенесенного инфаркта миокарда (DIGAMI-2)

лизации увеличилась. Учитывая, что в сравниваемых группах показатели клинического состояния, углеводного обмена и сердечно-сосудистая терапия были практически идентичными (табл. 6), различия в показателях сердечно-сосудистого прогноза могли быть именно следствием разницы в тактике сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда.

Полученные результаты оказались неожиданными для исследователей. Не было обнаружено статистически достоверных отличий в показателях общей смертности за год у больных с различной тактикой применения сахароснижающей терапии (рис. 5). Причины сердечно-сосудистой смертности среди этих групп больных были также практически одинаковыми (табл. 7).

Таким образом, исследование DIGAMI-2 не подтвердило предположение, согласно которому начатое в остром периоде инфаркта миокарда длительное интенсивное лечение инсулином улучшает выживаемость больных СД 2-го типа по сравнению с традиционным общепринятым типом лечения, достигающим

Таблица 7. Причины смерти в DIGAMI-2

Случаи смерти	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	87 (18,4)	93 (19,7)	53 (17,3)
Инсульт, n (%)	6 (1,3)	6 (1,3)	2 (0,7)
Несердечные причины, n (%)	24 (5,4)	14 (3,0)	6 (2,0)
Онкология, n (%)	16 (3,4)	5 (1,1)	2 (0,7)*

того же уровня контроля глюкозы в крови. Не было подтверждено и то, что интенсивная инсулинотерапия в остром периоде инфаркта миокарда способствует снижению количества повторных инфарктов миокарда и уменьшает частоту возникновения нарушений мозгового кровообращения.

С другой стороны, было убедительно доказано, что уровень глюкозы крови в остром периоде инфаркта миокарда является достоверным и независимым предиктором отсроченной смертности. Не осталось сомнений в том, что тщательный контроль глюкозы крови является принципиально значимой составной частью лечения острого инфаркта миокарда. Наиболее важный практический вывод DIGAMI-2 заключается в том, что при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз острого инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа может быть улучшен до уровня прогноза больных без нарушений толерантности к глюкозе.

Таким образом, можно считать доказанным, что при поступлении в клинику больных СД с острым инфарктом миокарда необходимо как можно быстрее снизить у них концентрацию глюкозы в крови до нормы. При резко повышенном уровне глюкозы это может быть сделано с помощью инфузии инсулина, а при умеренном

Таблица 6. Клиническая характеристика больных в DIGAMI-2

Показатели	Группа 1 (n=474)	Группа 2 (n=473)	Группа 3 (n=306)	p
Возраст, годы	68,1±11,4	68,6±10,4	68,4±11,2	0,7247
Мужчины, n(%)	318(67,1)	310(65,5)	209(68,3)	0,7162
ИМТ, кг/м ²	28,3±4,9	28,4±4,7	28,4±4,4	0,8772
Длительность диабета, гг	7,9±8,2	7,7±8,3	8,3±8,3	0,6313
В анамнезе, n(%):				
Инфаркт миокарда	173(36,5)	166 (35,1)	84 (27,5)	0,0246*
Стенокардия	221 (46,6)	220 (46,5)	122 (39,9)	0,1227
Гипертония	244 (51,5)	225 (47,7)	138 (45,1)	0,1989
Недостаточность кровообращения	89 (18,8)	83 (17,5)	48 (15,7)	0,5415
АКШ, n (%)	50 (10,5)	57 (12,1)	29 (9,5)	0,5103
Внутрикоронарные вмешательства, n(%)	42 (8,9)	37 (7,8)	21 (6,9)	0,5955
Лечение, n(%):				
Инсулин	141 (29,7)	154 (32,6)	95 (31,0)	0,6460
Бета блокаторы	194 (40,9)	201 (42,5)	117 (38,2)	0,4975
Аспирин	247 (52,1)	224 (47,4)	153 (50,0)	0,3421
Ингибиторы АПФ	148 (31,2)	146 (30,9)	96 (31,4)	0,9873
Нитраты	127 (26,8)	107 (22,6)	57 (18,6)	0,0286*
Липидоснижающее	134 (28,3)	138 (29,2)	77 (25,2)	0,4597
Антагонисты кальция	115 (24,3)	119 (25,2)	65 (21,2)	0,4414
Диуретики	141 (29,7)	159 (33,6)	96 (31,4)	0,4384

повышении – с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Официальная формулировка рекомендаций приведена в табл. 8.

Наконец 10-летний мираж рассеялся. Исчезла неопределенность. Все эти годы кардиологов и эндокринологов многие весьма настойчиво призывали к то-

Таблица 8. Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета 2007 г. [1]

Рекомендации	Класс	Уровень
Больные сахарным диабетом с острым инфарктом миокарда получают пользу от тщательного контроля углеводного обмена. Это может быть выполнено с помощью различных лечебных подходов	Ila	B
Ila - уровень доказательности/выбор в пользу полезности/мнение специалистов; B - данные, полученные в одном рандомизированном клиническом исследовании или в больших нерандомизированных исследованиях		

тальной инсулинотерапии при остром инфаркте миокарда. И в то же время ни одно из национальных или международных медицинских обществ не включало это в свои официальные рекомендации. Благодаря Мюнхену эта двойственность прекратила своё существование, что можно расценивать как победу рациональной реальности над зачаровывающим мифом.

Конечно, вопрос о сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда не исчерпан. Доказательством этого является активный интерес ведущих клиник мира к применению в этот период пероральных сахароснижающих препаратов сульфанилмочевины [23–30]. Выбор наиболее адекватного препарата этой группы для применения в остром периоде инфаркта миокарда еще не сделан, но полученные результаты позволяют уже сейчас широко использовать их в практике лечения больных СД в острый период инфаркта миокарда.

Литература

- Ryden L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 88–136.
- Александров А.А., Оганов Р.Г., Бунаева В.Е., Виноградова И.В. Воздействие на метаболизм сердца у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология. 1977;(4): 22–9.
- Bartnik M., Ryden L., Ferrari R et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004; 25: 1880–90.
- Bartnik M. Glucose regulation and coronary artery disease. Studies on prevalence, recognition and prognostic implication. Karolinska Institutet, Stockholm, 2005.
- Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 1988;9:259–64.
- Karlson BW, Herlitz J, Hjalmarson A. Prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. Diabet Med 1993; 10 (5): 449–54.
- Rytter L, Beck-Nielsen H, Troelsen S. Diabetic patients and myocardial infarction. Acta Endocrinologica 1984; suppl. 262: 83–7.
- Herlitz J, Malmberg K, Karlson B et al. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. Acta Med Scand 1988;224:31–8.
- Ulvénstam G, Aberg A, Bergstrand R et al. Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. Diabetes 1985; 34: 787–92.
- Orlander PR, Goff DC, Morrissey M et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. The Corpus Christi heart project. Diabetes 1994; 43 (7): 897–902.
- Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K et al. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 1984; 108: 31–7.
- Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. Myocardial infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J 1995; 130: 51–8.
- Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; 54: 718–21.
- Granger CB, Califf RM, Young S et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. J Am Coll Cardiol 1993; 21 (4): 920–5.
- Singer DE, Moulton AW, Nathan DM. Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. Diabetes 1989; 38: 350–7.
- Stone PH, Muller JE, Hartwell T et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS study group. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 49–57.
- Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG et al. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. Am J Cardiol 1988; 62: 665–9.
- Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patients: pathophysiology, clinical course and prognosis. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 736–44.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004; 25: 1880–90.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-Term Results From the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. Circulation 1999; 99: 2626–32.
- Rogers WJ, Segall PH, McDaniel HG, et al. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: effects on myocardial hemodynamics, substrates and rhythm. Am J Cardiol 1979;43:801–9.
- Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al, for the DIGAMI 2 Investigator. 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: 650–61.
- Brady PA, Al-Suwaidi J, Kopecky SL, Terzic A. Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 709–10.
- Halkin A, Roth A, Jonas M, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2001; 12: 177–84.
- Klamann A, Sarfert P, Launhardt V. et al. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). Eur Heart J 2000; 21: 220–9.
- Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin, metformin, and diet alone. Am J Cardiol 2001; 88: 556–7.
- Jollis JG, Simpson RJ Jr, Cascio WE et al. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 138 (5 Pt 1): S376–80.
- Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction. Metabolism. 2006; 55 (5 Suppl. 1): S16–S19.
- Danchin N., Charpentier G., Ledru F. et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetic patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide French registry. Diabetes Metab Res Rev 2005; 21: 143–9.
- Gustafsson I., Hildebrandt P., Seibaek M. et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. The TRACE Study Group. Eur Heart J 2000; 21: 1937–43.