

# Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена

И.И. Дедов, Ан.А. Александров

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

**М**юнхенская осень 2004 г. была солнечной и теплой. Тогда в сентябре в Мюнхене один за другим прошли два больших Европейских конгресса: Конгресс Европейского общества кардиологов и Ежегодная конференция Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Именно на них были представлены результаты двух крупнейших современных исследований, посвященных острому инфаркту миокарда у больных сахарным диабетом. 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. В свою очередь Конференция Европейской ассоциации по изучению диабета стала местом, где впервые были представлены результаты исследования DIGAMI-2, посвященного изучению роли сахароснижающей терапии в прогнозе острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 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 оправдает энтузиазм и надежды врачей, возникшие после исследования DIGAMI-1 в 1990–1995 гг. Результаты DIGAMI-2 оказались настолько неожиданными, что потребовалось более 2 лет, чтобы они были осмыслены и нашли свое отражение в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, которые были опубликованы в январе 2007 г. [1]. Теперь итоги Мюнхена подведены и имеется согласованный официальный взгляд на решение проблемы сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом.

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 сахарным диабетом составляют от 19 до 23% всех больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда [1]. Однако у значительной части лиц диагноз сахарного диабета ставится впервые только при обследовании по поводу острого 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 44,9% больных они достигают уровня сахарного диабета [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. Оно проводилось в 110 центрах в 25 странах мира и включало в себя

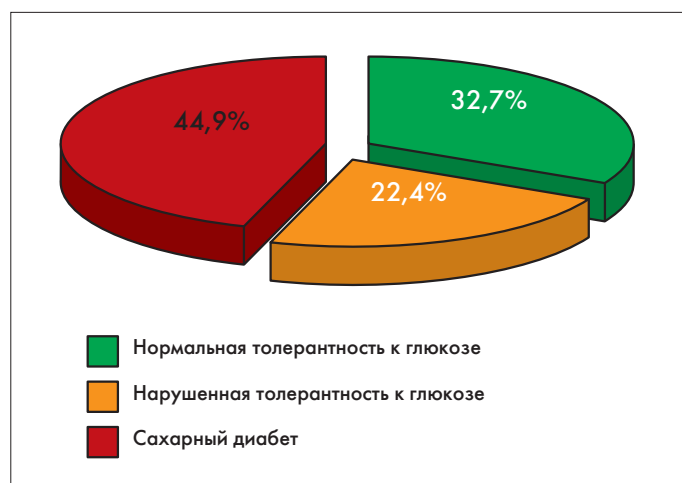


Рис. 1. Нарушение углеводного обмена у больных острым инфарктом миокарда

4196 больных, обратившихся к кардиологам по поводу ишемической болезни сердца. 2107 из этих больных поступило в кардиологическое отделение с подозрением на острый инфаркт миокарда. У 31% больных ранее был диагностирован сахарный диабет 1 или 2 типа. Для оценки углеводного обмена у больных без сахарного диабета в анамнезе использовался пероральный тест толерантности к глюкозе. Среди 923 больных, не имевших ранее нарушений углеводного обмена, нарушения толерантности к глюкозе были выявлены у 36% больных и у 22% больных был обнаружен впервые выявленный диабет. У остальных 42% больных толерантность к глюкозе была нормальной. Таким образом, было подтверждено, что общая доля больных с нарушением углеводного обмена составляет среди лиц с острым инфарктом миокарда 45–53% [3, 4].

Хорошо известно, что риск смерти в результате острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 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 сахарный диабет, внутригоспитальная смертность от инфаркта миокарда с подъемом ST, инфаркта миокарда без подъема ST и нестабильной стенокардии составляет соответственно 11,7; 6,3 и 3,9%. Эти показатели значительно выше соответствующих показателей у больных без сахарного диабета – 6,4; 5,1 и 2,9% [1].

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

Таблица 1

Сердечно-сосудистые осложнения в течение 1 года у больных с различным состоянием углеводного обмена (по данным ОТГГ* (n=3219))				
Группа больных	Смерть (%)	ИМ (%)	Смерть/ИМ (%)	Смерть/ИМ/инсульт (%)
Здоровые	2,0	2,2	4,2	4,9
Нарушенная толерантность к глюкозе	1,8	2,4	3,9	5,5
Впервые выявленные СД	4,7	2,8	6,3	7,0
Длительно существующий СД	7,5	5,3	11,3	14,3
Всего	4,7	3,7	7,5	9,4

\* Пероральный тест толерантности к глюкозе.

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

Многие факторы при сахарном диабете способствуют развитию такого неблагоприятного прогноза. Больные диабетом часто имеют диффузное, далеко зашедшее поражение коронарной системы сердца, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность крови, повышенную агрегацию тромбоцитов, автономную дисфункцию и, зачастую, признаки диабетической кардиомиопатии.

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

В табл. 1 приведена частота сердечно-сосудистых осложнений у больных с различным уровнем нарушений углеводного обмена по данным исследования «The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart». Очевидно, что 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 сахарным диабетом, худший сердечно-сосудистый прогноз отмечается у лиц с длительным течением заболевания (рис. 2). Это подчеркивает особую значимость для сердечно-сосудистого прогноза инфаркта миокарда степени сопутствующей инсулиновой недостаточности, которая, безусловно, больше выражена у лиц с длительным существованием сахарного диабета.

Отсюда острый интерес к попыткам изменения прогноза острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабе-

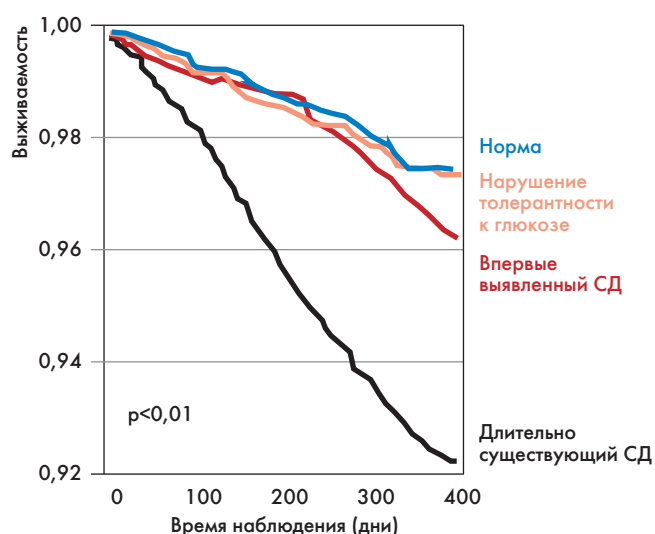


Рис. 2. Выживаемость после острого инфаркта миокарда в зависимости от уровня глюкозы

Таблица 2

Схема введения инсулина в остром периоде ИМ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 мл 5% декстрозы с 80 ед. растворимого инсулина</li> <li>• Начальная скорость инфузии – 30 мл/час</li> <li>• Контроль гликемии каждый час</li> </ul>	
Правила проведения инфузии:	
Концентрация глюкозы в 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

том с помощью коррекции у них показателей углеводного обмена. В первую очередь с помощью быстрой ликвидации инсулиновой недостаточности путем перехода в остром периоде инфаркта миокарда с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию, вне зависимости от наличия реальных возможностей добиться компенсации углеводного обмена без применения интенсивного введения инсулина [19].

Исследование DIGAMI-1 (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study) проводилось с 1990 по 1995 год в 16 больницах Швеции и представляет собой многоцентровое рандомизированное исследование [20].

Исследование ставило перед собой конкретную цель оценить значимость интенсивной терапии инсулином для снижения смертности и инвалидизации больных острым инфарктом миокарда, страдающих сахарным диабетом. При этом потенциал работы был значительно выше 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 случае утвердительного ответа следовало ожидать серьезного изменения в тактике лечения острого инфаркта миокарда у большинства больных ишемической болезнью сердца.

В исследовании DIGAMI-1 включались больные, поступавшие в коронарные блоки госпиталей с признаками острого инфаркта миокарда, развившегося не позднее, чем за 24 часа до поступления в больницу. К группе включения относились больные, ранее страдавшие сахарным диабетом, а также пациенты, имевшие при поступлении в больницу, уровень глюкозы в крови  $\geq 11$  ммоль/л. Последняя группа лиц расценивалась как больные с впервые выявленным сахарным диабетом. Сахарный диабет классифициро-

Таблица 3

Клиническая характеристика больных (M±SD) 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 <sup>2</sup>	27±4	27±4	0,5
В анамнезе, n (%)			
• Ифарт 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 (%)			
• СД 2 типа	265 (84)	251 (82)	0,5
• СД 1 типа	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 4

Показатели углеводного обмена (M±SD) 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
HbA1c при рандомизации, %	8,0±2,0	8,2±1,9	0,2
Глюкоза через 24 часа после рандомизации, ммоль/л	11,7±4,1	9,6±3,3	<0,0001
Глюкоза при выписке, ммоль/л	9,0±3,0	8,2±3,1	<0,01

Таблица 5

Отдаленные результаты DIGAMI-1			
Показатели	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Дельта снижения HbA1c через 3 месяца, %	0,4	1,1	<0,0001
Дельта снижения HbA1c через 12 месяцев, %	0,4	0,9	<0,01
Через 1 год уровни глюкозы натощак не различались в группах контроля и вмешательства (p>0,1)			

вался как СД 2 типа или СД 1 типа в соответствии с критериями National Diabetes Data Group. К больным СД 2 типа относили пациентов, которые были старше 40 лет при выявлении у них сахарного диабета, не нуждавшихся в инъекциях инсулина в течении ≥2 лет после начала сахароснижающей терапии, а также не склонных к развитию кетоацидоза.

Первично было обследовано 1240 больных сахарным диабетом с подозрением на острый инфаркт миокарда. Окончательно в исследование было включено 620 больных, в дальнейшем разделенных на две большие группы в соответствии с проводимым им лечением. 306 больных были отобраны для интенсивного лечения инсулином, а 314 пациентов использовались как группа контроля.

До рандомизации больных на группы интенсивного лечения и контроля всех пациентов оценили по степени сердечно-сосудистого риска и использования инсулина в прошлом. К больным высокого риска отнесли пациентов, у

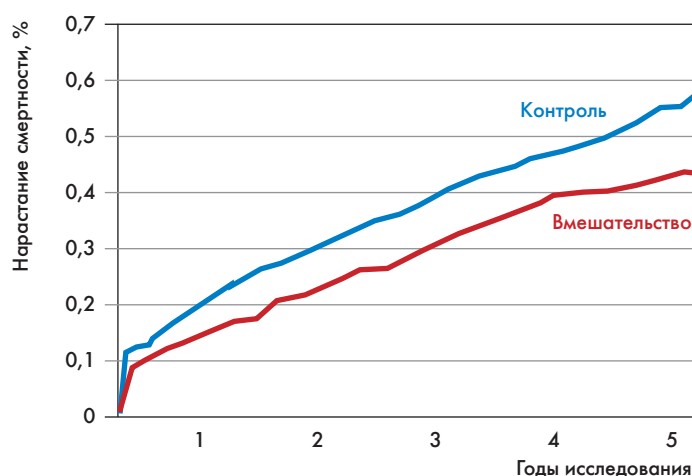


Рис. 3. Кривая смертности больных в течение периода наблюдения в DIGAMI-1

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 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 инсулин-глюкозной смеси начиналась как можно раньше после их поступления в коронарный блок. В среднем инфузия смеси начиналась через 13±7 ч (M±δ) после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжалась в течении ≥24 ч. Правила проведения инфузии представлены в табл. 2. После прекращения инфузии смеси больным назначались инъекции подкожного инсулина, которые продолжались не менее 3 мес.

Больные, отобранные в контрольную группу, получали сахароснижающую терапию в соответствии со стандартными профессиональными представлениями дежурного врача. Проводимая кардиальная терапия отвечала жестким современным критериям и была достаточно унифицированной для обеих основных групп больных. Тромболитиз, β-блокаторы и аспирин назначались как можно раньше при отсутствии противопоказаний.

Исследованная популяция наблюдалась в течение одного года. Через 3 и 12 мес. после рандомизации все больные были повторно осмотрены исследователями. В последующем больные наблюдались их 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 года. Среднее время участия больного в исследовании составило 3,4 года и этот показатель не различался у подгрупп больных с различной степенью сердечно-сосудистого риска [20].

Сравнение исходных клинических показателей групп интенсивного вмешательства и контроля (табл. 3) свидетельствует о практической идентичности этих больных. Исключая различия в проведенной сахароснижающей терапии, эти две группы больных не отличались значительно между собой по применению медикаментозных средств.

При выписке из госпиталя инсулинотерапия сохранялась у 86% больных группы интенсивного вмешательства и у 44% больных контрольной группы (p<0,0001).

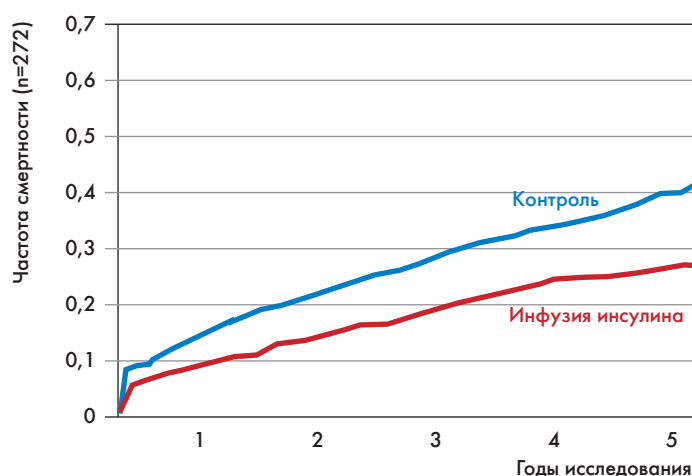


Рис. 4. Смертность больных сахарным диабетом с наиболее низким риском осложнений и нелеченных ранее инсулином

Аналогичное соотношение (80% и 45%) осталось через 3 мес. после выписки ( $p < 0,0001$ ) и через год (72% и 49%) после перенесенного инфаркта миокарда ( $p < 0,0001$ ). Интенсивная инсулинотерапия, проводимая в группе вмешательства, привела к достоверно более низким показателям глюкозы в крови в группе вмешательства (табл. 4) в период госпитализации и к более выраженному снижению гликированного гемоглобина в течение всего времени наблюдения за больными (табл. 5).

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

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

Заключение, сделанное исследователями, содержало утверждение, что инфузия инсулин-глюкозной смеси в сочетании с последующим интенсивным применением подкожных инъекций инсулина при остром инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом улучшает их выживаемость в течение первого года после возникновения острых очаговых поражений сердца. Абсолютное снижение смертности на 11% означает то, что на каждые девять больных, подвергнутых подобной терапии, приходится одна спасенная жизнь.

В целом, однако, результаты исследования трудно было считать достаточно исчерпывающими для ответа на поставленные перед ним вопросы. Исследование не смогло ответить на вопрос о причинах снижения смертности. Общий уровень смертности оказался значительно ниже ожидаемого, и это не дало возможности статистически проанализировать, какой из компонентов интенсивной инсулинотерапии (в/в инфузия или подкожные инъекции инсулина, или их сочетанное воздействие) обуславливает полученный эффект. Непросто было объяснить и то, почему снижение смертности наиболее выражено в группе больных с низким риском смерти и с наименьшими признаками инсулиновой недостаточности. Медицинский опыт известных терапевтических вмешательств, нацеленных на снижение сердечно-сосудистой смертности при других нозологических формах, свидетельствует о существовании принципиально обратных зависимостей. Так, хорошо известно, что коррекция артериального давления с помощью гипотензивных препаратов достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность у лиц с наиболее высоким уровнем артериального давления 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 сахарным диабетом. У ряда больных впервые зафиксированный подъем глюкозы в крови в острый период инфаркта миокарда происходил на фоне нормального уровня гликированного гемоглобина. Скорее всего это были больные без сахарного диабета, но с особо большим инфарктом миокарда, приведшим к резкому нарушению периферической гемодинамики и выраженным транзиторным метаболическим нарушениям. Именно подобные лица, имевшие гипергликемию в острый период инфаркта миокарда, скорее всего составили группу больных с нормальным уровнем глюкозы и гликированного гемоглобина в пост-госпитальном периоде. Конечно, в любом случае у этих больных прогноз острого инфаркта миокарда был более благоприятным, чем у лиц с сахарным диабетом.

Совсем другими с прогностической точки зрения были больные с впервые обнаруженным в острый период инфаркта

Таблица 6

Сахароснижающая терапия при поступлении и выписке из стационара (DIGAMI-2)						
Гипогликемическая терапия	Рандомизация, %			Выписка, %		
	Группа 1 (n=474)	Группа 2 (n=473)	Группа 3 (n=306)	Группа 1 (n=450)	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
Метоформин	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 терапии ПССП	47,9	50,3	53,3	88,2	47,8	47,2
Инсулин						
1 раз в сутки	6,8	6,8	5,6	8,9	8,2	7,6
2 раза в 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

Таблица 7

Клиническая характеристика больных DIGAMI-2 (M±SD)				
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 <sup>2</sup>	28,3±4,9	28,8±4,7	28,4±4,4	0,8772
Длительность диабета, годы	7,9±8,2	7,7±8,3	8,3±8,3	0,613
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)	0,8955
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

та миокарда выраженными нарушениями углеводного обмена с сопутствующим повышением уровня гликированного гемоглобина. Высокая вероятность наличия у этих больных с впервые выявленным сахарным диабетом той или иной степени диабетической кардиомиопатии и выраженного снижения коронарного резерва, естественно, определяет их более тяжелый сердечно-сосудистый прогноз. Кроме того, в исследовании включались больные с длительно существующим сахарным диабетом как 1, так и 2 типов. О тяжелом течении инфаркта миокарда у таких больных уже говорилось выше. При этом у больных сахарным диабетом 1 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 перед исследованием 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 сахарного диабета с низким риском развития осложнений. Авторы высказывают ряд предположений о возможных причинах такого эффекта. Трудно считать, однако, что подобные результаты можно рассматривать как непрерываемое доказательство необходимости применения инсулина у всех больных инфарктом миокарда и тем более рассматривать, как бесспорное доказательство необходимости перевода на инсулинотерапию в остром периоде инфаркта миокарда всех больных с сахарным диабетом.

Еще одной парадоксальной особенностью исследования DIGAMI-1 был факт обнаружения достоверного увеличения смертности среди больных, получавших АПФ-ингибиторы по поводу клинически выраженной недостаточности кровообращения. Интересно, что эта статистически достоверная взаимосвязь была подтверждена как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [20]. Эти данные, противоречащие всем ранее известным фактам, наводят на мысль о необоснованности распространенных выводов, полученных в DIGAMI-1 на всю без исклю-

чения популяцию больных сахарным диабетом 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 сахарным диабетом 2 типа. Исследование проводилось в 44 центрах Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии и Великобритании и включало в себя 1263 больных [22].

В отличие от DIGAMI-1, в исследование вошли только больные сахарным диабетом 2 типа с острым инфарктом миокарда. При этом уровень глюкозы плазмы крови у данных больных при поступлении не имел принципиального значения для решения вопроса об участии этих больных в исследовании. Такие больные составили 77–79% всех включенных в исследование лиц. Кроме того, в исследование включались больные без анамнеза сахарного диабета с уровнем глюкозы в крови  $\geq 11$  ммоль/л при поступлении в клинику с острым инфарктом миокарда (впервые выявленный диабет).

Основная цель DIGAMI-2 была связана с оценкой общей смертности у лиц с различной тактикой сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда и сравнении причин смертности у них.

Для этого все больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы. В 1 и 2 группах больным сразу же после рандомизации начинали в/в введение инсулино-глюкозной смеси по выше представленной методике. При этом перед врачом ставилась задача как можно быстрее снизить уровень глюкозы 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 уже различной.

У больных 1-й группы в течение последующих 3 мес. для контроля уровня глюкозы в крови использовались только подкожные 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.

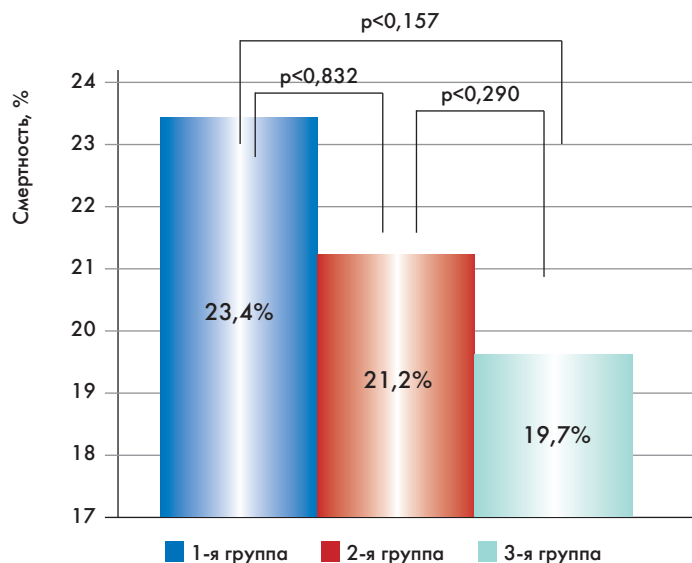


Рис. 5. Смертность в течение 2 лет после перенесенного инфаркта миокарда (DIGAMI-2)

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

В 3-й 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 приема тех или иных лекарственных средств и интенсивности снижения уровня глюкозы в крови. В результате в 3-й группе в/в инсулинотерапия в остром периоде инфаркта миокарда была проведена у 14% больных, в то время как в 1-й и 2-й группах соответственно в 94% и 94% случаев. Более подробно сахароснижающая терапия при рандомизации и выписке представлена в табл. 6.

Видно, что характер сахароснижающей терапии у лиц 3-й группы при поступлении и выписке изменился незначительно, в то время как в 1-й группе больных частота применения инсулина за период госпитализации увеличилась. Учитывая то, что в сравниваемых группах больных показатели клинического состояния, углеводного обмена и сердечно-сосудистая терапия были практически идентичными (табл. 7), возможно различия в показателях сердечно-сосудистого прогноза могли быть обусловлены только результатами в различии тактики сахароснижающей терапии в остром периоде инфаркта миокарда.

Полученные результаты оказались неожиданными для исследователей. Не было обнаружено статистически достоверных отличий в показателях общей годовой смертности у групп больных, с различной тактикой применения сахароснижающей терапии (рис. 5). Причины сердечно-сосудистой смертности среди этих групп больных были также практически одинаковыми (табл. 8).

Таким образом, исследование DIGAMI-2 не подтвердило предположение, что начатое в остром периоде инфаркта миокарда длительное интенсивное лечение инсулином улучшает выживаемость больных сахарным диабетом 2 типа по сравнению с традиционным обще-

Таблица 8

Причины смерти при DIGAMI-2 (M±SD)			
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)

принятым типом лечения, достигающим того же уровня контроля глюкозы в крови. Кроме того, исследование DIGAMI-2 не подтвердило, что интенсивная инсулинотерапия в остром периоде инфаркта миокарда способствует снижению количества повторных инфарктов миокарда и уменьшает частоту возникновения нарушений мозгового кровообращения.

Было убедительно доказано, что уровень глюкозы крови в остром периоде инфаркта миокарда является значительным и независимым предиктором отсроченной смертности у больных инфарктом миокарда. Очень важно, что не осталось никаких сомнений в том, что тщательный контроль глюкозы крови является принципиально значимой составной частью лечения острого инфаркта миокарда. Наиболее важный практический вывод DIGAMI-2 связан с оптимистически звучащим утверждением, что при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа может быть улучшен до уровня прогноза больных без нарушений толерантности к глюкозе.

Основываясь на полученных результатах, можно считать достоверно доказанным, что при поступлении в клинику больных сахарным диабетом с острым инфарктом миокарда необходимо как можно быстрее снизить у них концентрацию глюкозы в крови до уровня нормогликемии. При резко повышенном уровне глюкозы это может быть сделано с помощью инфузии инсулина, а при умеренном повышении – с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Официальная формулировка рекомендаций приведена в табл. 9.

Наконец 10-летний мираж рассеялся. Исчезла неопределенность. Все эти годы кардиологов и эндокринологов со страниц медицинской периодической печати, различных справочников и даже Интернета, в выступлениях на медицинских собраниях и симпозиумах весьма многие весьма настойчиво призывали к тотальной инсулинотерапии при остром инфаркте миокарда. И в то же время ни одно из национальных или международных медицинских обществ не включало этого в свои официальные рекомендации. Благодаря Мюнхену это раздвоение кончилось. Это самое главное. Это реальный шаг вперед. Это еще одна победа в

Таблица 9

Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2007 года [1]		
Рекомендации	Класс	Уровень
Больные сахарным диабетом с острым инфарктом миокарда получают пользу от тщательного глюкометаболического контроля. Это может быть выполнено с помощью различных лечебных подходов	IIa	B
IIa – уровень доказательности/выбор в пользу полезности/мнение специалистов; B – данные, полученные в одном рандомизированном клиническом исследовании или в больших не рандомизированных исследованиях		

лечении сахарного диабета. Это победа 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 сахароснижаю-

щих препаратов сульфанилмочевины [23–30]. Пока выбор наиболее адекватного препарата этой группы для применения в остром периоде инфаркта миокарда еще не сделан, но результаты «Мюнхена» позволяют уже сейчас широко использовать их в практике лечения больных сахарным диабетом в острый период инфаркта миокарда.

## Литература

- Ryden L et al. Guideline 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: 22–29.
- 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. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–1890.
- Bartnik M. Studies on prevalence recognition and prognostic implication. Glucose regulation and coronary artery disease. Karolinska Institutet, Stockholm 2005 (ISBN: 91–7140-401-5).
- Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256–264.
- Karlson BW, Herlitz J, Hjalmarsen A. Prognosis of acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Diabet Med* 1993; 10 (5): 449–454.
- Rytter L, Beck-Nielsen H, Troelsen S. Diabetic patients and myocardial infarction. *Acta Endocrinologica* 1984; suppl. 262: 83–87.
- Herlitz J, Malmberg K, Karlsson B et al. Mortality and morbidity during a five year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988; 24: 31–38.
- Ulvénstam G, Aberg A, Bergstrang R et al. Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 787–792.
- 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 A, Spadaro J, Schehtmann K et al. Increased congestive heart failure myocardial infarction of modest extent in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1984; 108: 31–37.
- Abbud Z, Shindler D, Wilson A, Kostis J. Effect of diabetes mellitus on short and long term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. *Am Heart J* 1995; 130: 51–58.
- Smith J, Marcus F, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 718–721.
- Granger CB, Callif 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): 920–925.
- Singer D, Moulton A, Nathan D. Diabetic myocardial infarction. Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes* 1989; 38: 350–357.
- Stone P, Muller J, 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. *JACC* 1989; 14: 49–57.
- Savage M, Krolewski A, Kenien G 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 R, Nesto R. Acute myocardial infarction in the diabetic patients: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736–44.
- Malgorzata Bartnik, Lars Ryden, Roberto Ferrari, Klas Malmberg, Kalevi Pyoraa, Maarten Simoons, Eberhard Standl, Jordi Soler-Soler, and John Ohrvik 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: 1880-1890.
- Klas Malmberg, Anna Norhammar, Hans Wedel, and Lars Ryd n. 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 - 2632
- Rogers W, Segal P, McDaniel H, Mantel J, Russet R, Rackley C. Prospective randomised trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979;43:801-808.
- K. Malmberg, L. Ryd n, H. Wedel, K. Birkeland, A. Bootsma, K. Dickstein, S. Efendic, M. Fisher, A. Hamsten, J. Herlitz, P. Hildebrandt, K. MacLeod, M. Laakso, C. Torp-Pedersen, and A. Waldenstr m 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: 650-661.
- Brady PA, Al-Suwaidi J, Kopecky SL, Terzic A. Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 709–710.
- Halkin A, Roth A, Jonas B, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 177–184.
- Klamann A, Sarfert P, Launhardt V et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220–229.
- 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: 556–557.
- Jollis JG, Simpson RJJr, 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): S376–380.
- Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction. *Metab Clinic Experiment J* 2006; 55 (Suppl. 1): S16–S19.
- Nicolas Danchin 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: 143–149.
- Gustafsson I et al. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *Europe Heart J* 2000; 21: 1937–1943.