

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА ИНФУЗИОННОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.И. Федотова¹, В.А. Катков², И.В. Максимов², В.А. Марков^{1,2}

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

²НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

E-mail: aish-co@mail.ru

THE EXPERIENCE OF INSULIN INFUSION TREATMENT OF DIABETES MELLITUS PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

A.I. Fedotova¹, V.A. Katkov², I.V. Maximov², V.A. Markov^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения протокола инфузионной инсулинотерапии, соответствующего текущим клиническим рекомендациям по коррекции гипергликемии в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с сахарным диабетом (СД). В проспективный анализ вошел 31 пациент с ОИМ и СД. Выделена группа лечения по протоколу инфузионной инсулинотерапии и контрольная группа общепринятой сахароснижающей терапии. Межгрупповых различий по клиническим данным получено не было. Эффективность и безопасность коррекции гипергликемии в остром периоде ИМ была выше в основной группе. Выявлены основные причины неэффективности сахароснижающей терапии в подостром периоде заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, гипергликемия, инсулинотерапия.

The purpose of the study was to assess the efficacy and safety of insulin infusion protocol corresponding to current clinical guidelines for the correction of hyperglycemia in acute myocardial infarction (AMI) in group of patients with diabetes mellitus (DM). In prospective analysis were involved 31 patients, hospitalized with acute myocardial infarction (AMI) and DM. Patients were divided in group of insulin infusion therapy and control group of conventional glucose-lowering therapy. There were no differences in the clinical data of patients. The efficacy and safety of correction of hyperglycemia in AMI was significantly higher in insulin infusion protocol group. The causes of inefficiency of glucose-lowering therapy in subacute stage of the disease were clarified.

Key words: myocardial infarction, diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin infusion therapy.

Введение

Инфаркт миокарда является одним из основных факторов, провоцирующих декомпенсацию СД. Capes S.E. в своем мета-анализе доказал наличие прямой связи меж-

ду уровнем гликемии при ОИМ и смертностью [1]. Многие исследования доказали неблагоприятное влияние гипергликемии на течение ОИМ у пациентов с СД и без него [2–4]. Необходимость проведения гипогликемичес-

кой терапии в этой ситуации несомненна. В течение многих лет была признана эффективность интенсивной инсулинотерапии (ИИТ) в острый период ИМ и у пациентов, находящихся в ОАР [4–10]. Началом “краха” теории эффективности ИИТ при ОИМ явились результаты исследования DIGAMI-2. Исследование NICE-SUGAR [11] склонило научное мнение “против” ИИТ у пациентов ОАР.

До настоящего момента не определены целевые значения гликемии, которых следует придерживаться в остром периоде ИМ. С целью определения таковых для пациентов ОИТ было выполнено исследование Glucontrol [12]. Проведение ИИТ (целевая гликемия – 4,4–6,1 ммоль/л) не показало клинических преимуществ перед стратегией традиционной инсулинотерапии (целевая гликемия – 7,8–10,0 ммоль/л) и было связано с увеличением риска гипогликемии. Вопрос о выборе метода гипогликемической терапии при ОИМ также не решен. Результаты исследований DIGAMI-2, HI-5, CREATE-ECLA указывают, что само по себе введение инсулина не улучшает прогноз.

В руководстве АСС/АНА по ведению больных ИМ с подъемом ST от 2009 и от 2011 гг. рекомендуется применение инсулинотерапии с целевыми значениями гликемии <10 ммоль/л. По истечении критического состояния рекомендуются значения <7,8 ммоль/л. Оптимальным методом признана инфузионная инсулинотерапия как наиболее управляемый, эффективный и безопасный способ достижения целевых показателей гликемии. Принятые в исследованиях NICE-SUGAR, GLUCONTROL, DIGAMI 2 целевые значения гликемии являются слишком “строгими”, с чем связано увеличение риска гипогликемии, гипокальемии и ухудшение прогноза у пациентов. При обзоре имеющейся литературы мы не обнаружили данных о прогностическом значении ИИТ при ОИМ с поддержанием “современных” целевых значений гликемии (<10 ммоль/л). Цель исследования: опробовать протокол инфузионной инсулинотерапии, соответствующий текущим клиническим рекомендациям по коррекции гипергликемии в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов с СД; определить оптимальную тактику сахароснижающей терапии пациентов в подостром периоде ИМ. Для достижения цели были изучены протоколы, примененные в ряде исследований [6, 12, 13], и на их основе разработан протокол инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда (табл.).

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с острым ИМ и СД, поступившие в ПИТ ОНК в течение первых суток от начала симптомов заболевания (n=31). У всех пациентов уровень гликемии при поступлении был >10 ммоль/л. Критериями исключения являлись: острая сердечная недостаточность IV класса по Killip; СД 1-го типа; наличие тяжелой сопутствующей патологии, независимо влияющей на прогноз. Методом конвертов пациенты были рандомизированы в 2 группы: группа 1 – интенсивной инсулинотерапии по предложенному нами протоколу (n=16) и группа 2 – стандартной терапии СД (n=15), включая препараты сульфонилмочевины, подкож-

ные и внутривенные инъекции инсулина, а также инфузию инсулина. В основной группе в первый день коррекция гипергликемии проводилась по протоколу инфузии инсулина; во второй день вопрос о необходимости продолжения инфузии инсулина решался индивидуально в зависимости от достигнутых значений гликемии. Целевым значением гликемии в первые сутки считался уровень <10 ммоль/л, во вторые и третьи сутки – <8,3 ммоль/л, начиная с четвертых суток принимались стандартные критерии достижения компенсации заболевания. В последующие дни подбор терапии проводился также в индивидуальном порядке под контролем эндокринолога. Все больные прошли стандартное клиническое обследование для подтверждения диагноза ИМ с комплексом лабораторных и инструментальных методов исследования. Дополнительно определяли размер ИМ по величине QRS-индекса и уровню КФК-МВ. Оценка состояния компенсации СД выполняли по стандартным критериям, принятым Европейской группой экспертов ВОЗ и МФД.

Статистическую обработку проводили с использованием программ STATISTICA 6. Данные представлены в виде медианы (межквартильный размах, 95% ДИ) и среднего значения (\pm SD) для количественных переменных и частот признака (%) для качественных переменных. Оценка групповых различий проводилась определением значения t-критерия Стьюдента (нормальное распределение), U-критерия Манна–Уитни, если распределение отличалось от нормального и критерия χ^2 . Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основная и контрольная группы были сопоставимы по клиническим лабораторным и инструментальным данным. Исходные уровни гликемии в группах были сопоставимы. В первые сутки заболевания частота достижения целевой гликемии (<10,0 ммоль/л) была выше в группе 1 в сравнении с группой 2: 93,8% (n=15) против 62,5% (n=10), хотя различия не достигали статистической значимости ($p=0,56$); на вторые сутки заболевания такая тенденция сохранилась: 81,0% (n=13) против 60,0% (n=9), $p=0,21$; в третьи сутки показатели достижения целевой гликемии в группах не различались; данные были распределены нормально во всех случаях. Количество единиц инсулина, введенного в первые сутки заболевания, было статистически значимо выше в группе 1: $36 \pm 12,6$ против $13 \pm 6,4$ ЕД, $p=0,021$. Отсутствовали межгрупповые различия по продолжительности инфузии инсулина. В группе 1 имела тенденция к более раннему началу инсулинотерапии от момента поступления $30,3 \pm 15,0$ мин против $120,1 \pm 46,2$, однако статистической значимости эти величины не достигали. Межгрупповых различий по частоте достижения компенсации СД на 2-й неделе заболевания не было (31,0 против 44,0%, $p=0,4$). В группе 1 реже встречались эпизоды гипогликемии в первые трое суток заболевания (1 случай против 3).

При оценке эффективности терапии в основной группе в 11 случаях (69,0%) лечение сразу начиналось с инфузии инсулина, в оставшихся 5 случаях (21,0%) терапия

Таблица

Протокол инфузии инсулина для пациентов с сахарным диабетом

1-е сутки. Целевая гликемия – <10,0 ммоль/л. При гликемии >10 ммоль/л начать инфузию инсулина со скоростью:

Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
10,0–12,0 ммоль/л	0,5 ЕД/ч
12,0–15,0 ммоль/л	1 ЕД/ч
15,0–18,0 ммоль/л	2 ЕД/ч
18,0–22,0 ммоль/л	ВВ струйно 6 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/ч
>22,0 ммоль/л	ВВ струйно 10 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/ч

Через час – контроль гликемии, коррекция скорости инфузии:

<4,0 ммоль/л	Стоп инфузию. ВВ струйно глюкоза 50% – 25 мл. Контроль гликемии через час, при гликемии ≤4,0 ммоль/л – повторить ВВ струйно глюкоза 50% – 25 мл. Если уровень <4,5 ммоль/л – контроль гликемии через час, по достижении значения ≥4,5 – ВВ инфузия, доза 50% от предыдущей.
4,0–7,2 ммоль/л	Стоп инфузию. Контроль гликемии через час. Продолжить инфузию после достижения уровня гликемии >7,2 ммоль/л в дозе, составляющей 50% от предыдущей.
7,2–8,5 ммоль/л	Скорость инфузии прежняя. При снижении гликемии на протяжении 3 дальнейших измерений – уменьшить скорость инфузии на 0,5–1,0 ЕД/ч.
8,5–10,0 ммоль/л	Прежняя скорость. Снижение гликемии на протяжении 3 дальнейших измерений – уменьшить скорость на 0,5 ЕД/ч.
10,0–12,0 ммоль/л	Прежняя скорость (если уменьшилась гликемия). Увеличить скорость инфузии на 0,5 ЕД/ч (если увеличилась).
12,0–15,0 ммоль/л	Прежняя скорость при уменьшении гликемии >2 ммоль/л от предыдущего значения. Увеличить на 1 ЕД/ч, если уровень уменьшился <2 ммоль/л или стал выше.
15,0–18,0 ммоль/л	Прежняя скорость при уменьшении гликемии >2 ммоль/л от предыдущего значения. Увеличить на 2 ЕД/ч, если уровень уменьшился <2 ммоль/л или стал выше.
18,0–22,0 ммоль/л	ВВ струйно 6 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/ч.
>22,0 ммоль/л	В/в струйно 10 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/ч.
<12,0 ммоль/л, после 22:00	Уменьшить скорость инфузии на 50% на протяжении ночи.

Дополнительный комментарий:

- при гликемии >7,8 ммоль/л: снижение уровня глюкозы на 2–6 ммоль/л либо <30% от предыдущего значения – скорость инфузии прежняя. Снижение гликемии <5 ммоль/л либо > 30% от предыдущего значения – уменьшить скорость инфузии вдвое;
- при любом изменении скорости инфузии – контроль гликемии через час;
- контроль гликемии через час до ее стабилизации на уровне 7,0–10,0 ммоль/л, затем контроль гликемии каждые 2 ч. При сохранении уровня гликемии в целевых рамках в течение 6 ч – контроль гликемии 1 раз в 3–4 ч.

2-е сутки. Целевая гликемия 7,8–8,3 ммоль/л. Перевод на ПК-инсулинотерапию при достижении целевой гликемии натошак. Расчет дозы: сумма ЕД инсулина, затраченных за первые сутки, с вычетом 25%. Доза распределяется на 4 инъекции: перед завтраком (35%), перед обедом (25%), перед ужином (30%), в 22:00 (10%) от суточной дозы инсулина.

начиналась с дробного внутривенного введения инсулина с переходом на инфузионную инсулинотерапию по предлагаемому протоколу (не позднее 12 ч от поступления). Во 2-е сутки 13 пациентов (81,0%) получали ПК-инсулин короткого действия. Средняя скорость инфузии инсулина на момент перевода на ПК-введение составляла 2,5 ЕД/ч. Среднее количество единиц, введенных в 1-е сут, составило 48,0±30,5 ЕД, во 2-е сутки – 25,1±16,3 ЕД, в 3-и сут – 28,0±20,6 ЕД. Двоим пациентам были назначены препараты сульфонилмочевины, одному не требовалось назначения сахароснижающей терапии. Пролонгированный инсулин во 2-е сутки не назначался. На 2-й неделе инсулинотерапию продолжали получать 6 (37,5%) пациентов, 10 (62,5%) были переведены на таблетированные сахароснижающие препараты с 4–5-го дня заболевания.

В сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня гликемии к 3-м суткам (31,0%, n=5), пациенты, не достигшие таковых (69,0%, n=11), имели более продолжительный стаж СД: 9,3(±1,4) лет против 1,0(±0,5) лет, p=0,046, тенденцию к большему ИМТ (36,5±7,5 против 33,2±6,8, p>0,05) и более высокие значения гликемии на 2-й неделе заболевания: 9,7(±0,4) против 7,0(±0,6) ммоль/л (p=0,038) для гликемии натошак и 11,6(±2,3) против 7,5(±1,4)

ммоль/л (p=0,031) для постпрандиальной. Во всех случаях тяжелого инсулинопотребного СД (n=6) не удалось достичь компенсации к третьим и последующим суткам ИМ, вероятно, по причине развития выраженной инсулинорезистентности при развитии ИМ. Выбор интенсивной тактики инсулинотерапии с достижением целевого уровня гликемии для этих пациентов является опасным по причине его несоответствия “привычному” уровню и может привести к состоянию “относительной гипогликемии”. Так, у одного пациента основной группы с длительным стажем инсулинопотребного СД без ожирения имелись все клинические проявления гипогликемии при уровне сахара крови 8,5 ммоль/л. В 3 случаях гипогликемии в контрольной группе причинами являлись: применение манинила в высокой дозе (10 мг/сутки), начиная со 2-х суток заболевания, применение пролонгированного инсулина с первого дня в дозе, соответствующей лечению на амбулаторном этапе – и чрезмерно агрессивная тактика инфузионной инсулинотерапии.

Отдельно анализировали случаи впервые выявленного СД (по 2 случая в обеих группах). Только в одном случае не были достигнуты целевые значения гликемии, что было связано с недостаточно активной тактикой сахароснижающей терапии. В остальных случаях на фоне адекват-

ватного контроля гликемического профиля и сахароснижающей терапии удалось достичь целевых значений гликемии к 3-м суткам и 2-й неделе заболевания.

В итоге лечение по предложенному протоколу инсулинотерапии оказалось весьма эффективным способом коррекции гипергликемии в 1 и 2-е сутки заболевания и не имело такой актуальности для достижения компенсации СД в подостром периоде. Принятый нами способ перевода на подкожное введение инсулина в ряде случаев оказался неэффективным и требует коррекции. Отчасти трудности достижения целевых значений гликемии после перехода на ПК-инсулинотерапию были связаны с наличием тяжелой инсулинорезистентности. Следует учесть, что изучаемая выборка пациентов являлась неоднородной по тяжести СД. Мы сталкивались с пациентами, имеющими легкий или впервые выявленный СД, для которых гипергликемия при поступлении по большей части носила транзиторный характер и успешно компенсировалась небольшими дозами инсулина. В случаях тяжелого инсулинопотребного, декомпенсированного СД с выраженной тканевой резистентностью к инсулину за целевой уровень следовало принимать "привычный" уровень гликемии во избежание риска развития "относительной гипогликемии".

Таким образом, представленный протокол инфузионной инсулинотерапии в 1-е сутки острого ИМ был достаточно эффективным и гибким для пациентов с СД. Совершенствование протокола гипогликемической терапии требует дальнейшего исследования на большей выборке больных. Тактика лечения таких пациентов все еще носит "интуитивный" характер и базируется на индивидуальном опыте лечащего врача.

Выводы

1. Предложенный протокол инфузионной инсулинотерапии в остром периоде ИМ показал свою эффективность в достижении целевых значений гликемии и безопасность в отношении риска развития гипогликемии.
2. Назначение препаратов из группы сульфонилмочевины, инсулинов пролонгированного действия в остром периоде ИМ увеличивает риск развития гипогликемии.
3. Развитие декомпенсации СД в острый период ИМ требует индивидуального подхода при интенсивной гипогликемической терапии. Пациентам с впервые выявленным СД требуется достижение стандартных целевых значений гликемии по предложенному протоколу. Целевой уровень гликемии у пациентов с длительным стажем инсулинопотребного СД должен быть безопасным в отношении риска развития относительной гипогликемии.

Литература

1. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview // *Lancet*. – 2000, Mar. – Vol. 355 (4). – P. 773–778.
2. Kosuge M., Kazuo Kimura, Toshiyuki Ishikawa et al. Persistent hyperglycemia is associated with left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction // *Circ. J.* – 2005. – Vol. 69 (123). – P. 23–28.
3. Шведова А.И., Перчаткин В.А., Максимов И.В. и др. Значение лабораторных показателей в определении тяжести течения инфаркта миокарда в группах пациентов с сахарным диабетом и стресс-индуцированной гипергликемией // *Кардиология в Беларуси*. – 2011. – № 4 (17). – С. 64–72.
4. Шведова А.И., Перчаткин В.А., Максимов И.В. и др. Прогностическая ценность лабораторных показателей в стратификации риска пациентов с острым инфарктом миокарда и гипергликемией // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2011 – Т. 26, № 3 (Вып. 1). – С. 43–48.
5. Hafidh S.A., Reuter M.D., Chassels L.J. et al. Effect of intravenous insulin therapy on clinical outcomes in critically ill patients // *Am. Med. Sci.* – 2007, Jun. – Vol. 333 (6). – P. 354–361.
6. Kevin M., Richard L. A Review of the DIGAMI study: intensive insulin therapy during and after myocardial infarctions in diabetic patients jennifer cummings // *Diabetes Spectrum*. – 1999. – Vol. 12 (2). – P. 84–88.
7. Wah Cheung N., Vincent W.W., McLean M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 765–770.
8. Langley J., Adams G. Insulin-based regimens decrease mortality rates in critically ill patients: a systematic review // *Diabetes Metab. Res.* – 2007. – Vol. 23. – P. 184–192.
9. Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 933–944.
10. MINAP Steering Group. Management and 90 day outcome for hyperglycemic patients with acute myocardial infarction; observations from the national audit of myocardial infarction (MINAP) database // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, Suppl. 665.
11. NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 1283–1297.
12. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293 (4). – P. 437–446
13. Zimmerman C.R., Mlynarek M.E., Jordan J.A. et al. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients // *Ann. Pharmacother.* – 2004, Jul.-Aug. – Vol. 38 (7–8). – P. 1123–1129.

Поступила 15.09.2011