

# Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств

Смирнова О.М., Кононенко И.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье представлены данные многоцентровых международных исследований, выполненных с участием больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца. Дается анализ результатов исследований, посвященных изучению целесообразности достижения разных целевых уровней контроля углеводного обмена, безопасности назначения различных групп сахароснижающих препаратов при ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме, хронической сердечной недостаточности. Обсуждается тактика ведения больных с острым инфарктом миокарда и при интервенционных вмешательствах.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром

## Antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and ischaemic heart disease: management during acute period of myocardial infarction and interventional procedures

Smirnova O.M., Kononenko I.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Current paper presents data from international multicenter studies performed with participation of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and ischaemic heart disease. We analyze results regarding advisability of different glycemic targets, prescription safety of various classes of antihyperglycemic agents in patients with ischaemic heart disease, acute coronary syndrome and chronic heart failure, as well as therapeutic approach to glycemic control in acute myocardial infarction and cardiologic interventional procedures.

**Ч**исло пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) неуклонно увеличивается и составляет 6–8% взрослого населения Земли.

В структуре смертности больных СД основное место занимают сердечно-сосудистые заболевания, которые являются причиной смерти у 52% больных СД [1]. Смертность от ИМ среди больных СД в 1,5–2 раза выше, чем среди больных, не страдающих СД, как в острой стадии инфаркта [2], так и при длительном наблюдении [3].

В исследовании TAMI (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction study) [4] внутрибольничная смертность после ИМ была почти вдвое выше у больных СД, при этом у них чаще наблюдалась застойная сердечная недостаточность, а частота клинически подтвержденного повторного ИМ была в 2 раза выше. Аналогичные результаты получены в других крупномасштабных исследованиях.

В совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД (European Society of Cardiology (EASC) and the European Association for the study of diabetes (EASD)) [5] с высоким уровнем доказательности

(А) определены следующие позиции.

1. Существует определенная взаимосвязь между гипергликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). На каждый 1% гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) риск ССЗ увеличивается определенным образом.
2. Риск ССЗ у мужчин с СД в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без СД.
3. Уровень постпрандиальной гликемии в большей степени является фактором риска ССЗ, чем гликемия натощак, и повышение уровня постпрандиальной гликемии также повышает риск развития ССЗ у лиц с нормальным уровнем гликемии натощак.

«СД и ССЗ являются двумя сторонами одной “монеты”», говорится в вышеупомянутом документе. Ведущая роль ранней сердечно-сосудистой смертности в ограничении продолжительности жизни у абсолютного большинства больных СД2 позволила Американской ассоциации кардиологов рассматривать СД в качестве эквивалента ССЗ. Диабетологи и кардиологи должны объединить свои силы для своевременной диагностики как нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), так и ИБС и атероскле-

роза у больных СД, а также определить тактику лечения, которая позволила бы снизить смертность от ССЗ у больных СД2.

При лечении больных СД с ИБС возникают два основных вопроса:

- **какие показатели гликемии будут эффективны для уменьшения риска прогрессирования ИБС и вместе с тем будут безопасными для больного?**
- **все ли сахароснижающие препараты являются безопасными при лечении больных с ИБС, какие из них могут применяться при остром коронарном синдроме (ОКС) и после него?**

В настоящее время произошло обновление всех наиболее важных международных руководств по лечению СД.

В декабре 2011 г. состоялся 21-й Всемирный конгресс диабетологов, традиционно организуемый Международной федерацией диабета (IDF), на котором были сформулированы следующие основные принципы эффективного лечения СД 2 [6]:

- необходимость и эффективность мультифакторного подхода;
- определение и достижение целевых значений гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), артериального давления, липидов крови. Для большинства больных целевым значением является  $HbA_{1c} < 7,0\%$ , однако подчеркивается, что целевые значения должны быть индивидуализированы;
- раннее начало интенсивного лечения;
- международный алгоритм лечения является общим руководством для создания своих локальных алгоритмов.

Изменения образа жизни, включающие модификацию диеты, повышение уровня физической активности, коррекцию избыточной массы тела и отказ от курения, являются необходимыми компонентами лечения СД2 и всегда рекомендуются на первом этапе лечения. Последующие изменения в лечении производят, если через 3 месяца целевой уровень  $HbA_{1c}$  не достигнут. На каждом последующем этапе в руководстве IDF предлагается как обычный, так и альтернативный подход. В качестве препарата выбора рекомендован метформин при условии отсутствия к нему противопоказаний, таких, например, как почечная и печеночная недостаточность, анемия, выраженная сердечная и легочная недостаточность. Основанием для этого предложения явились такие свойства препарата, как благоприятное влияние препарата на массу тела, отсутствие гипогликемических состояний, влияние на сердечно-сосудистую систему и невысокая стоимость. Результаты применения оригинального препарата метформина (Глюкофаж) у больных с избыточной массой тела в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) свидетельствуют о том, что его использование способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска в большей степени, чем можно предполагать, исходя из величины снижения  $HbA_{1c}$ . В группе с назначением метформина наблюдалось достоверно более выраженное снижение риска смерти, связанной с диабетом (на 42%), а также общей смертности (на 36%) [7].

В качестве альтернативных препаратов первого ряда

в алгоритме IDF рассматриваются производные сульфонилмочевины (ПСМ) и ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы. Если монотерапия не позволяет достичь целевого уровня гликемии, необходимо назначить второй препарат; в качестве стандартного подхода у пациентов на метформине рекомендуется добавить ПСМ или (альтернативный вариант) ингибитор  $\alpha$ -глюкозидазы, ингибитор дипептилпептидазы (ДПП-4) или тиазолидиндион. Если контроль диабета все еще остается неудовлетворительным – стандартный подход, согласно алгоритму IDF, заключается в добавлении третьего перорального сахароснижающего препарата (ПССП) либо переводе пациента на инсулинотерапию. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) указываются только как препараты альтернативного подхода, в основном в связи с их стоимостью.

На сегодняшний день в арсенале у эндокринологов имеется широкий спектр лекарственных препаратов для коррекции гипергликемии с убедительной доказательной базой их эффективности и безопасности. Вместе с тем, отсутствуют исследования, позволяющие провести всестороннее сравнение всех фармакологических классов, особенно новых препаратов, и оценить конечные точки.

Для большинства противодиабетических препаратов при назначении в виде монотерапии была обнаружена примерно одинаковая эффективность в снижении уровня  $HbA_{1c}$  (~на 1%) [8]. Результаты проведенных исследований также не позволяют сделать окончательный вывод по поводу сравнительной эффективности противодиабетических препаратов в снижении общей смертности, ССЗ и смертности, а также риска микрососудистых исходов [9]. Это значительно затрудняет разработку алгоритмов лечения СД и указывает на необходимость индивидуального подхода в лечении больных с комплексной оценкой пользы и безопасности различных сахароснижающих препаратов.

В мае 2012 г. опубликованы новые положения Американской диабетологической ассоциации (ADA) и EASD по тактике лечения СД2 [10]. Ключевые позиции этого документа следующие:

- целевые значения гликемии и сахароснижающая терапия должны быть индивидуализированы;
- диета, физическая нагрузка и обучение по-прежнему составляют фундамент в лечении больных СД2;
- при отсутствии противопоказаний метформин является оптимальным препаратом первой линии в лечении СД2; в настоящее время имеется недостаточно данных в отношении преимуществ тех или иных препаратов при следующем этапе лечения. Разумной является комбинация метформина с 1–2 ПССП или инъекционным препаратом, с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний;
- основное внимание в лечении должно быть уделено снижению комплексного сердечно-сосудистого риска.

Согласно рекомендациям ADA/EASD, а также IDF, при лечении СД2 необходимо стремиться к снижению уровня  $HbA_{1c}$  менее 7% у большинства больных. Достижение более низких показателей  $HbA_{1c}$  (6,0–6,5%) может быть рекомендовано пациентам с небольшой длительностью заболевания, с высокой ожидаемой продолжительностью

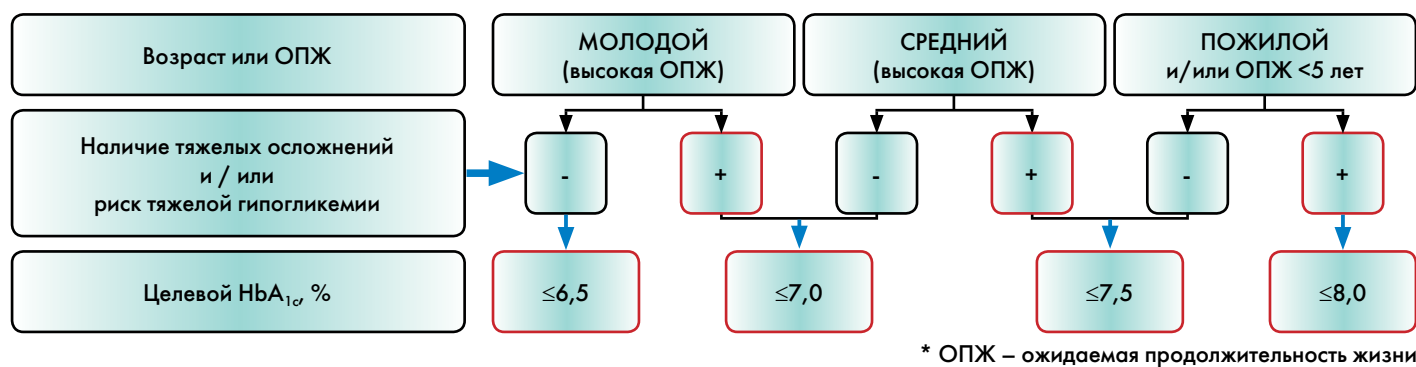


Рис. 1. Индивидуальный выбор целей HbA<sub>1c</sub> у больных СД2 [11].

стью жизни, при отсутствии тяжелых ССЗ.

Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) представил для обсуждения Консенсус по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД2 [11], где главный акцент был сделан на индивидуальный подход, безопасность и эффективность в лечении пациентов. При выборе индивидуального целевого уровня HbA<sub>1c</sub> в первую очередь следует учитывать (рис. 1):

- возраст пациента;
- ожидаемую продолжительность жизни;
- наличие тяжелых осложнений;
- риск развития тяжелых гипогликемий.

Многочисленные проспективные исследования убедительно показали, что гипергликемия является значимым фактором риска прогрессирования ССЗ. Вместе с тем, ни одно из проведенных на сегодняшний день исследований не показало, что интенсивный контроль гликемии влияет на такие конечные точки исследования, как общая смертность и смертность от ССЗ. Известные данные носят противоречивый характер. Результаты проведенного мета-анализа, включавшего данные 13 рандомизированных контролируемых исследований [12], позволили авторам прийти к заключению, что интенсивная терапия не оказывала влияния на уровень общей смертности, смертности от ССЗ, однако ассоциировалась с уменьшением риска нефатального ИМ (0,85; 0,74–0,96; P<0,001) и микроальбуминурии (0,90; 0,85–0,96; P<0,001). При этом на фоне интенсивной терапии более чем в 2 раза увеличивался риск тяжелой гипогликемии (2,33; 1,62–3,36; P<0,001). Более того, основной вывод, который был сделан после завершения исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax And DiamicriN MR Controlled Evaluation) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) – интенсивное снижение уровня глюкозы может быть опасным для больных СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [13].

Интенсивный контроль гликемии, при котором целью лечения является достижение показателей гликемии, близких к показателям здорового человека, сопряжен с увеличением частоты гипогликемических состояний. Развитие гипогликемии и резкие изменения уровня глюкозы крови могут сопровождаться развитием ишемии миокарда [14]. Предполагается, что при этом могут возникать состояния, представляющие угрозу для жизни пациента:

- аритмии, вследствие нарушения процессов реполяризации у больных с высоким риском нарушения ритма сердца (при ИБС, кардиоваскулярной форме автономной нейропатии);
- усиление тромбообразования, снижение тромболизиса;
- сердечно-сосудистые изменения, индуцированные катехоламинами (уровень последних значительно увеличивается при возникновении гипогликемии):
  - увеличение частоты сердечных сокращений;
  - «безмолвная» ишемия миокарда;
  - приступы стенокардии и ИМ.

Следующим вопросом, на который необходимо ответить, является вопрос о преимуществах и недостатках терапии разными сахароснижающими препаратами при наличии ИБС.

### Метформин

В большинстве обсуждаемых и уже принятых рекомендаций по лечению СД2 в качестве первого и основного препарата используется метформин. При этом метформин может быть рекомендован в комбинации практически со всеми ПССП, а при наличии инсулинорезистентности – и с инсулином.

Метформин подавляет глюконеогенез, блокируя ферменты данного процесса в печени, снижает гликогенолиз. Прием 1000–2550 мг метформина в сутки в течение нескольких месяцев [15, 16] снижал базальный уровень продукции глюкозы печенью на 9–30% по сравнению с исходными данными и плацебо, что сопровождалось снижением уровня глюкозы плазмы натощак. В присутствии инсулина метформин также увеличивает периферическую утилизацию глюкозы мышцами, активируя тирозинкиназу инсулинового рецептора и транслокацию глюкозных транспортеров ГЛЮТ4 и ГЛЮТ1 в мышечной и жировой тканях, усиливает синтез гликогена в скелетных мышцах. Метформин усиливает анаэробное окисление глюкозы, что проявляется в снижении уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника, и сопровождается повышением постпрандиального уровня молочной кислоты.

Механизм действия метформина – антигипергликемический, а не гипогликемический. Метформин не снижает содержание глюкозы в крови ниже ее нормального уровня – вот почему при монотерапии метформином риск гипогликемии минимальный. Препарат не изменяет

Таблица 1

## Особые указания при приеме метформина

| Факторы риска                | Профилактические рекомендации                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лактацидоз                   | Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией) |
| Функция почек                | Измерение креатинина до начала и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2–4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)                                                               |
| Рентгеноконтрастные вещества | Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч после нее при нормальной работе почек                                                                                                                                                                                      |
| Хирургические вмешательства  | Отмена метформина за 48 ч до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее                                                                                                                                                                      |
| Дети и подростки             | Подтвердить диагноз СД2 до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10–12 лет                                                                                                                                 |
| Другие                       | Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина                                           |

уровня секреции инсулина и не оказывает сахароснижающего эффекта при абсолютном дефиците инсулина.

Однако, как у всякого препарата, для лечения метформином имеются противопоказания. И именно они в значительной мере ограничивают его применение у больных с острым ИМ (ОИМ), ИБС, но только при наличии сердечной недостаточности (СН).

**Противопоказания к приему метформина**

- Острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, СН или легочная недостаточность, ИМ, шок).
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.
- Почечная недостаточность или нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств).
- Беременность, роды, лактация.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам.

Основную опасность представляет риск развития лактацидоза. Лактацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет, по данным разных авторов, от 1 до 3 случаев на 100 000 пациентов/лет, леченных метформином. Однако увеличивает ли именно метформин риск молочнокислого ацидоза, является спорным вопросом. Кохрановский анализ 200 исследований показал, что применение метформина не приводит к увеличению случаев лактацидоза [17]. Практически полное отсутствие случаев лактацидоза в крупных исследованиях, а также факт, что концентрация метформина не коррелирует с концентрацией лактата у пациентов без лактацидоза, свидетельствуют в пользу того, что метформин может быть просто «невинным свидетелем», а не причинным фактором.

Сам по себе метформин вызывает лишь незначи-

тельное повышение уровня лактата в крови, однако это увеличение может потенцироваться другими факторами и состояниями, из которых основным является нарушение функции почек. 90% препарата выводится в неизменном виде почками в течение 24 часов путем тубулярной секреции. Это основной путь выведения препарата. В связи с этим, всем пациентам до назначения препарата необходимо оценить функцию почек.

Риск развития лактацидоза повышается при любом состоянии, сопровождающемся гипоксией. С целью предотвращения этого грозного осложнения необходимо тщательно обследовать больных до назначения препарата (табл. 1).

Хроническая СН (ХСН) часто сопутствует СД. Вопрос о возможности применения метформина при ХСН активно обсуждается и пересматривается сегодня. Метформин противопоказан при ОИМ, клинически выраженной и прогрессирующей сердечной недостаточности. Вместе с тем накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о безопасности использования метформина при лечении пациентов с СД2 и ХСН I и II по NYHA.

Одним из подобных исследований является работа D.T. Eurich с соавт., 2005 г. [18], в которой была дана оценка взаимосвязи между приемом метформина и клиническими исходами у пациентов с ХСН. При помощи баз данных по здравоохранению (Канада) обследовано 12 272 больных СД2, получавших сахароснижающие препараты с 1991 по 1996 гг. Среди них было выявлено 1833 пациента с ХСН. Монотерапию метформином получали 208 больных, ПСМ – 773 и комбинированную терапию – 852 человека. Средний возраст больных составил 72 года, длительность наблюдения – 9 лет (1991–1999 гг.). СН была впервые диагностирована при госпитализации, то есть в начале исследования. В группе больных, получавших ПСМ, умерли 404 человека (52%), в группе получавших метформин – 69 (33%), при комбинированной терапии – 263 (31%).

Был сделан вывод о том, что метформин, как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, связан с более низкой смертностью и заболеваемостью

у пациентов с ХСН и СД2 по сравнению с ПСМ.

В Британское исследование были включены 8404 пациента с впервые выявленным СД2 и с впервые диагностированной ХСН [19]. Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1633 случая смерти в каждой). Согласно полученным результатам, сделан вывод, что при сравнении лиц, не получавших ранее противодиабетических препаратов, использование метформина ассоциировалось с более низким риском смертности.

Возраст сам по себе не является противопоказанием к назначению метформина. Однако при назначении препарата пожилым людям необходимо учитывать наличие заболеваний, являющихся противопоказаниями, а также оценивать функцию почек до начала терапии и проводить регулярный контроль в дальнейшем не менее 2 раз в год.

### Производные сульфонилмочевины

ПСМ являются наиболее часто используемыми препаратами во всем мире. В исследовании UGDP (University Group Diabetes Program Study), UKPDS сообщалось о взаимосвязи между назначением толбутамида и повышением сердечно-сосудистого риска. Эти данные были в дальнейшем пересмотрены, и ПСМ «реабилитированы».

В настоящее время выделяют два поколения ПСМ. К первому относятся хлорпропамид и толбутамид, дозировки которых в 100 раз больше, чем у препаратов 2-й генерации. В России они давно не используются.

Сахароснижающий эффект ПСМ обусловлен стимуляцией секреции инсулина. ПСМ эффективны только тогда, когда имеется достаточное количество функционально активных  $\beta$ -клеток. Их стимулирующее влияние на секрецию и высвобождение инсулина усиливается в присутствии глюкозы.

Сахароснижающий эффект ПСМ связан с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов ( $K_{ATP}$ -каналы). Обеспечивая изменение мембранного потенциала,  $K_{ATP}$ -каналы участвуют в регуляции обменных процессов в разных тканях, включая  $\beta$ -клетки, сердце, скелетные мышцы, гладкомышечную ткань сосудов, ткань мозга.  $K_{ATP}$ -каналы имеют тканевую специфичность, что зависит от структуры и молекулярной массы составляющих субъединиц, что, в свою очередь, определяет электрофизиологические свойства тканей и их реакцию на различные факторы и лекарственные препараты.  $K_{ATP}$ -каналы играют роль «сенсоров» при возникновении таких метаболических стрессов, как гипергликемия, гипогликемия, ишемия и гипоксия.

В стенке сосудов  $K_{ATP}$ -каналы участвуют в регуляции мышечного тонуса, в коронарных артериях — в вазодилатации в ответ на ишемию.  $K_{ATP}$ -каналы ( $K_{ir} 6.2 / SUR1$ ) гипоталамуса участвуют в регуляции секреции глюкагона в ответ на гипогликемию, а также в регуляции продукции глюкозы печенью. В  $\beta$ -клетках ПСМ стимулируют высвобождение инсулина путем прямого связывания с SUR субъединицей и закрытия  $K_{ATP}$ -каналов.

В миокарде активация  $K_{ATP}$ -каналов во время ише-

мии способствует уменьшению повреждения миокарда. Данный феномен называют ишемическим прекодиционированием.

В сердечной мышце  $K_{ATP}$ -каналы в нормальных физиологических условиях закрыты, их открытие во время гипоксии приводит к защитному укорочению сердечных потенциалов действия, что улучшает работу сердца. Угнетение  $K_{ATP}$ -каналов в сердце нарушает феномен «закаливания ишемией» или «ишемического прекодиционирования», эндогенного защитного механизма, который повышает резистентность сердца к летальным повреждениям [20]. Ишемическая метаболическая адаптация была впервые описана С.Е. Мигу с соавт. в 1986 г. и определена как «повышение резистентности миокарда к ишемическому воздействию в результате повторяющихся кратковременных эпизодов сублетальной ишемии, чередующихся с периодами реперфузии» [21]. Этот феномен филогенетически обусловлен и типичен для всех органов у млекопитающих.

Блокада  $K_{ATP}$ -каналов сердца препаратами ПСМ может стать пагубной для миокарда в состоянии ишемии за счет подавления ишемической предподготовки [22]. Некоторые препараты ПСМ (глибенкламид и толбутамид) связываются с  $K_{ATP}$ -каналами как  $\beta$ -клетки, так и кардиомиоцита. В ряде исследований было доказано, что глибенкламид упраздняет кардиопротективный эффект ишемической предподготовки, причем даже терапевтические дозы ПСМ — глибенкламида и глипизиды — были достаточны для блокирования защитного эффекта прекодиционирования в миокарде человека.

В связи с неоднозначным и неоднородным характером действия ПСМ на сердце, несомненный интерес представляют исследования, направленные на оценку влияния долгосрочной сахароснижающей терапии (включая терапию ПСМ) на смертность и значимые сердечно-сосудистые события у больных СД2, в том числе на развитие ОИМ и его исходы.

Для оценки риска развития ОИМ и смертности от него, в зависимости от предшествующей сахароснижающей терапии, было проведено популяционное исследование по типу «случай-контроль», охватившее 6636 больных, впервые госпитализированных в связи с ОИМ в период с 1994 по 2002 гг. в Дании. Данные были получены из национального регистра — The Hospital Discharge Registry (HDR) of North Jutland County, Denmark [23]. В качестве контроля были проанализированы истории болезни 66 839 пациентов соответствующего возраста и пола, имеющих факторы риска развития ИМ. После анализа всех данных было показано, что применение любого сахароснижающего препарата ассоциируется с риском развития ИМ. Для пациентов, принимавших в течение как минимум 90 дней перед госпитализацией так называемые «старые» ПСМ (глибенкламид, хлорпропамид, глипизид), скорректированный относительный риск развития ИМ составил 2,07 (95% ДИ 1,81–2,37) и был достоверно выше, чем для «новых» ПСМ (OR 1,36; 95% ДИ 1,01–1,84;  $P=0,01$ ). Риск развития ИМ у пациентов, получавших инсулин, был выше, чем у полу-

Таблица 2

Риск развития ИМ у больных СД2 в зависимости от предшествующей в течение 90 дней сахароснижающей терапии [23]

| Сахароснижающие препараты                                | Скорректированный относительный риск (ОР), доверительный интервал (95% ДИ) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Новые ПСМ</b>                                         | <b>1,36 (1,01–1,84)</b>                                                    |
| глимеперид                                               | 1,36 (0,93–1,99)                                                           |
| гликлазид                                                | 1,37 (0,84–2,22)                                                           |
| <b>Старые ПСМ</b>                                        | <b>2,07 (1,81–2,37)</b>                                                    |
| глибенкламид                                             | 2,98 (1,77–2,45)                                                           |
| глипизид                                                 | 1,97 (1,50–2,45)                                                           |
| толбутамид                                               | 2,32 (1,48–3,64)                                                           |
| <b>Другие ПССП*</b>                                      | <b>1,38 (0,90–2,11)</b>                                                    |
| <b>Инсулин</b>                                           | <b>2,56 (2,16–3,03)</b>                                                    |
| Любые комбинации                                         | 1,02 (0,7–1,47)                                                            |
| <b>Больные СД, не получающие медикаментозной терапии</b> | <b>3,51 (2,92 – 4,22)</b>                                                  |

\* метформин – 78% больных, акарбоза – 19%, репаглинид – 3%

чавших ПССП ( $P < 0,005$ ). Риск развития ИМ при приеме препаратов, не относящихся к ПСМ (метформин – 78% больных, акарбоза – 19%, репаглинид – 3%), был таким же, как и при приеме «новых» ПСМ. Комбинация ПССП не ассоциировалась с риском развития ИМ. Вместе с тем, отсутствие сахароснижающей терапии у больных СД2 соответствовало максимальному риску госпитализации в связи с ИМ. При анализе более длительной сахароснижающей терапии – в течение 180 дней до госпитализации – существенных различий получено не было (табл. 2).

При анализе 30-дневной смертности от ОИМ при использовании разных ПСМ оказалось, что смертность была достоверно ниже при применении так называемых новых ПСМ – глимепирида и гликлазида.

Важными являются данные крупного популяционного исследования [24, 25], изучавшего сердечно-сосудистый риск и смертность при СД2 на терапии различными секретагогами по сравнению с метформином. В анализ были включены данные Датского национального регистра всех пациентов в возрасте старше 20 лет, начавших терапию секретагогами или метформином с 1997 по 2006 гг. Большинство пациентов (77%) получали секретагоги или метформин в виде монотерапии в течение всего периода наблюдения, который в среднем составил 3,3 года. В общей сложности было включено 107 806 пациентов, из них 9607 имели ОИМ в анамнезе. В качестве конечных точек оценивались общая, сердечно-сосудистая смертность и комбинированная точка, включавшая ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистую смерть.

Результаты анализа показали достоверное повышение риска общей смертности и комбинированной сердечно-сосудистой точки на терапии глибенкламидом у пациентов как без ИМ, так и с ИМ в анамнезе, достигавшее статистически значимых различий и по риску сердечно-сосудистой смертности. Аналогичные данные получены в группах других неселективных препаратов ПСМ – толбутамида, глипизида и глимепирида, как у больных с

ИМ, так и без. И напротив, риски общей и сердечно-сосудистой смертности на терапии гликлазидом и репаглинидом значимо не отличались от группы метформина и между собой (табл. 3).

При анализе Украинского национального регистра [26], включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид ( $n=50341$ ), глимепирид ( $n=2479$ ) или гликлазид ( $n=11368$ ), терапия гликлазидом и глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском общей смертности по сравнению с глибенкламидом: ОР 0,33 (95% ДИ 0,26–0,41);  $p < 0,001$  и ОР 0,605 (95% ДИ 0,413–0,886);  $p < 0,001$  соответственно. В отношении сердечно-сосудистой смертности достоверное снижение риска по сравнению с глибенкламидом отмечалось только в группе гликлазида: ОР 0,29 (95% ДИ 0,21–0,38);  $p < 0,001$ .

Данные о более благоприятном сердечно-сосудистом прогнозе на терапии гликлазидом, возможно, связаны с фармакокинетическими свойствами гликлазида, а именно: обратимостью взаимодействия с рецептором  $\beta$ -клетки, что предупреждает избыточную секрецию инсулина и способствует значимо меньшему риску гипогликемий, а также с наличием самостоятельных антиоксидантных свойств препарата.

Выбор сахароснижающего препарата может быть ограничен нежелательными побочными действиями, сопутствующими заболеваниями или осложнениями СД.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что целевые уровни показателей гликемического контроля у больных СД и ИБС должны быть индивидуализированы. Сахароснижающая терапия должна подбираться также с учетом показаний и противопоказаний к каждому из сахароснижающих препаратов. Доза каждого препарата должна титроваться в соответствии с установленными рекомендациями, и достижение целевых значений не должно быть поспешным, поскольку это может вызвать развитие гипогликемий.

### Сахароснижающая терапия при ОКС

Установлено, что на фоне острых кардиоваскулярных событий, в том числе при ОКС, возрастает риск неадекватного метаболического контроля, прежде всего – уровня глюкозы в крови. По разным данным, от 25 до 50% всех случаев ОКС сопровождаются гипергликемией [27, 28]. Различия в результатах разных исследований обусловлены главным образом тем, что использовались разные критерии определения нормального и повышенного уровня гликемии, поэтому точная распространенность гипергликемии при ОКС на сегодняшний день не известна. Остается открытым вопрос: является ли гипергликемия непосредственной причиной ухудшения прогноза пациента с ОКС или же только маркером более тяжелого течения заболевания. Многие авторы и сейчас склонны считать, что гипергликемия – это «эпифеномен», то есть вторичное явление, сопутствующее основным нарушениям и не оказывающее само по себе значительного влияния на течение патологии. Тем не менее, эксперты Американской ассоциации сердца

Таблица 3

Риск общей, сердечно-сосудистой смертности и комбинированной сердечно-сосудистой точки (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на терапии различными секретагогами по сравнению с метформином

| Препараты             | Общая смертность |        | Сердечно-сосудистая смертность |       | ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть |        |
|-----------------------|------------------|--------|--------------------------------|-------|--------------------------------------------|--------|
|                       | OR (95% ДИ)      | P      | OR (95% ДИ)                    | P     | OR (95% ДИ)                                | P      |
| Без ИМ в анамнезе     |                  |        |                                |       |                                            |        |
| Метформин             | 1                |        | 1                              |       | 1                                          |        |
| Глибенкламид (n=7412) | 1,13 (1,02–1,25) | 0,03   | 1,13 (0,98–1,31)               | 0,10  | 1,16 (1,04–1,29)                           | 0,009  |
| Глипизид (n=4981)     | 1,16 (1,03–1,30) | 0,02   | 1,24 (1,06–1,46)               | 0,009 | 1,24 (1,09–1,40)                           | 0,001  |
| Толбутамид (n=3879)   | 1,12 (0,99–1,26) | 0,08   | 1,16 (0,98–1,36)               | 0,02  | 1,17 (1,03–1,33)                           | <0,001 |
| Глимепирид (n=22340)  | 1,27 (1,18–1,36) | <0,001 | 1,26 (1,14–1,39)               | 0,001 | 1,29 (1,20–1,39)                           | <0,001 |
| Гликлазид (n=4739)    | 1,05 (0,91–1,21) | 0,50   | 1,15 (0,95–1,39)               | 0,15  | 1,18 (1,02–1,36)                           | 0,03   |
| Репаглинид (n=1931)   | 1,00 (0,78–1,29) | 0,98   | 1,03 (0,37–2,83)               | 0,96  | 0,87 (0,49–1,54)                           | 0,87   |
| ИМ в анамнезе         |                  |        |                                |       |                                            |        |
| Метформин             | 1                |        | 1                              |       | 1                                          |        |
| Глибенкламид (n=594)  | 1,34 (1,03–1,75) | 0,031  | 1,40 (1,04–1,88)               | 0,03  | 1,10 (0,85–1,41)                           | 0,50   |
| Глипизид (n=515)      | 1,58 (1,19–2,09) | 0,002  | 1,53 (1,06–2,21)               | 0,02  | 1,54 (1,12–2,10)                           | 0,008  |
| Толбутамид (n=329)    | 1,46 (1,06–2,01) | 0,02   | 1,85 (1,67–2,92)               | 0,009 | 1,44 (1,01–2,05)                           | 0,04   |
| Глимепирид (n=1952)   | 1,30 (1,08–1,57) | 0,007  | 1,29 (1,04–1,60)               | 0,02  | 1,22 (1,30–1,46)                           | 0,03   |
| Гликлазид (n=447)     | 0,85 (0,61–1,17) | 0,32   | 0,75 (0,52–1,08)               | 0,87  | 0,71 (0,52–1,99)                           | 0,04   |
| Репаглинид (n=163)    | 1,15 (0,68–1,98) | 0,91   | 1,10 (0,61–2,00)               | 0,75  | 1,10 (0,67–1,82)                           | 0,69   |

(American Heart Association, АНА) сходятся во мнении, что пока не будет доказано обратное, следует расценивать гипергликемию как независимый повреждающий фактор при ОКС.

У большинства больных, перенесших острый стресс (инсульт, ИМ), когда гипергликемия развивается впервые, наблюдается так называемая **постстрессовая гипергликемия**. Запускают этот процесс эндогенные контринсулярные гормоны (катехоламины, глюкокортикоиды и др.).

Проблеме гипергликемии у больных с ОКС посвящено одно из последних научных соглашений АНА, опубликованное в журнале *Circulation* в 2008 г. [27]. В документе суммированы основные данные крупных рандомизированных исследований, касающиеся этого вопроса, а также сформулированы некоторые практические рекомендации по ведению больных; кроме того, обозначены наиболее актуальные направления, в которых следует вести изучение проблемы гипергликемии при ОКС.

Необходимость обсуждения этого вопроса на уровне экспертов назрела уже давно. Авторы представленного документа убедительно указывают на то, что гипергликемия, впервые возникшая на фоне ОКС, является важным независимым фактором риска неблагоприятных исходов ОИМ, должна служить поводом для особой настороженности врачей и диктовать необходимость принятия специальных мер по коррекции уровня глюкозы в крови. Однако имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не дает однозначных ответов на ряд вопросов, связанных с проблемой гипергликемии при ОКС.

Прежде всего, не ясно, какие уровни гликемии при ОКС и после его разрешения следует считать целевыми, какие методы диагностики оптимальны для определения и мониторинга в дальнейшем уровня глюкозы в крови, а также какова должна быть лечебная тактика в случае развития гипергликемии. Кроме того,

неизвестной остается истинная распространенность гипергликемии при ОКС без СД.

Исследование DIGAMI-1 (Diabetes and Insulin – Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study) должно было дать оценку значимости интенсивной терапии инсулином для снижения смертности при ОИМ у больных СД [29]. Это было многолетнее многоцентровое рандомизированное исследование (1990–1995 гг.), проводившееся в 16 клиниках Швеции. В исследование включались больные, поступившие в блоки интенсивной терапии с признаками ОИМ, развившегося не позднее, чем за 24 часа до госпитализации. К группе включения относились больные, ранее страдавшие СД1 и СД2, а также пациенты, имевшие при поступлении уровень глюкозы крови  $\geq 11$  ммоль/л.

Пациенты были рандомизированы на две группы. В первой больные (n=306) получали как минимум в течение 24 ч внутривенные вливания инсулина и 5% глюкозы, с последующей терапией подкожными инъекциями инсулина 4 раза в день в течение 3 месяцев. Во второй, контрольной (n=314), пациенты получали традиционное лечение, принятое в данном госпитале. Помимо сахароснижающей терапии, в обеих группах осуществлялось одинаковое лечение ОИМ в соответствии с принятыми стандартами. Результаты DIGAMI-1 оказались впечатляющими: доля умерших к концу 1-го года после ОИМ в группе больных, получавших инфузию инсулина, была равна 19%, а в контрольной группе – 26% (p<0,05). Особенно значительное снижение смертности больных показано в группе пациентов низкого риска и не получавших инсулин до ОИМ. У этих больных показатели больничной летальности снизились на 58% (p<0,05), а число умерших в течение года – на 52% (p<0,02) по сравнению с контрольной группой, в которую вошли аналогичные пациенты. При дальнейшем наблюдении (в среднем 3,4 года) было показано сохранение отмеченных различий.

В ходе нескольких исследований были сделаны по-

пытки воспроизвести благоприятные исходы, связанные с ранним началом инсулинотерапии у больных с ОИМ, которые были отмечены в ходе исследования DIGAMI.

Новое исследование DIGAMI-2, начатое в 1998 г., также было направлено на сравнение трех стратегий лечения острого ИМ у больных СД2 и оценку общей смертности у лиц с различной тактикой сахароснижающей терапии [30]. Первая группа получала внутривенно глюкозо-инсулиновую смесь в течение 24 часов до стабилизации гликемии, затем — инсулин подкожно в режиме интенсифицированной инсулинотерапии, 2-я группа — глюкозо-инсулиновую смесь внутривенно — 24 часа до стабилизации гликемии, затем — традиционную инсулинотерапию — различные схемы, 3-я группа — другую стандартную терапию, в том числе и ПССП, назначаемую лечащим врачом. В исследовании участвовали 1263 больных только с СД2 и ОИМ. После ОИМ 436 больных (37%) получали ПСМ, 690 (58%) — инсулинотерапию.

Результаты завершеного исследования оказались неожиданными. Не были подтверждены предположения, что начатое в остром периоде ИМ длительное интенсивное лечение инсулином улучшает выживаемость больных СД2, по сравнению с традиционным общепринятым видом лечения (ПССП), позволяющим достигнуть того же уровня гликемии. Следует отметить, что удовлетворительный контроль гликемии не был достигнут, хотя интенсифицированную инсулинотерапию получали 42%, традиционную — 12–13%.

DIGAMI-2 подтвердило, что уровень глюкозы является важным и независимым предиктором смертности после ИМ у больных СД2: повышение глюкозы на каждые 3,0 ммоль/л увеличивает смертность на 20%. Вместе с тем, исследование не выявило преимущества различных видов сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ.

Исследование HI-5 (The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction study) было первым рандомизированным клиническим исследованием, в котором обследовали пациентов с гипергликемией и с ИМ, но без ранее диагностированного СД [31]. Сравнивали результаты интенсивной сахароснижающей терапии (декстрозо-инсулиновые инфузии) и обычной схемы лечения. Как и в DIGAMI-2, между группами не было различий ни по достижению целевых уровней глюкозы в крови, ни по летальности (внутригоспитальной, а также на протяжении первых 3 и 6 мес), хотя в группе инсулинотерапии отмечалось статистически и клинически значимое уменьшение риска внутригоспитального развития сердечной недостаточности (12,7 vs 22,8%;  $p=0,04$ ; абсолютное снижение риска — 10%) и повторного ИМ в ближайшие 3 мес (2,4 vs 6,1%;  $p=0,05$ ; абсолютное снижение риска — 3,7%).

В рандомизированном исследовании CREATE-ECLA (Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction), проведенном в Латинской Америке с участием 2021 пациента, изучалась эффективность глюкозо-инсулиново-калиевой инфузионной терапии у пациентов после ОИМ [32]. По результатам этого исследования, уровень

смертности не снизился. Помимо этого, было установлено, что 30-дневная летальность у больных с ОИМ с подъемом ST значительно отличалась в зависимости от содержания глюкозы в крови и составляла 6,6% у тех, у кого гликемия находилась в пределах нижнего тертиля, и 14% у тех, у кого гликемия находилась в пределах верхнего тертиля.

Клинические исследования по применению глюкозо-инсулиново-калиевой смеси у больных ОИМ, включавшие и больных СД2, дали неоднозначные результаты. Однако они не позволяют сомневаться в эпидемиологических данных о взаимосвязи уровня глюкозы с прогнозом острого ИМ при СД, и, по-прежнему, указывают на необходимость достижения адекватного гликемического контроля.

В опубликованном научном соглашении АНА представлены следующие практические рекомендации по ведению больных с гипергликемией на фоне ОКС.

1. У всех пациентов с ОКС необходимо определять уровень глюкозы в крови при поступлении в стационар (уровень доказательности А) и тщательно мониторировать этот показатель во время пребывания больного в отделении интенсивной терапии (уровень доказательности В).
2. Интенсивный контроль гликемии целесообразен у всех больных со значительной гипергликемией (с содержанием глюкозы в плазме крови  $>10,0$  ммоль/л вне зависимости от наличия у них ранее диагностированного СД (уровень доказательности В), хотя может быть полезен и у лиц с менее выраженной гипергликемией (уровень доказательности С)). Точные **целевые уровни гликемии при ОКС** остаются неизвестными, однако до тех пор, пока не будут получены убедительные данные по этому поводу, АНА рекомендует считать целевым уровнем глюкозы плазмы крови от **5,0 до 7,8 ммоль/л** при условии, что это не сопровождается опасностью гипогликемии (уровень доказательности С).
3. Внутривенное введение инсулина на сегодняшний день является наиболее эффективным методом контроля уровня глюкозы в крови у больных, пребывающих на лечении в отделении интенсивной терапии. Нормогликемия, достигнутая с помощью инфузионной инсулинотерапии, улучшает выживаемость больных с ОКС и уменьшает риск развития осложнений. При этом следует помнить о необходимости избегать гипогликемии — ее развитие крайне неблагоприятно сказывается на прогнозе (уровень доказательности В).
4. Сахароснижающее лечение при подтвержденной гипергликемии должно быть начато как можно раньше, но не в ущерб жизненно необходимым и доказательно обоснованным подходам к терапии ОКС (уровень доказательности С).
5. У пациентов, госпитализированных не в отделение интенсивной терапии, коррекция гипергликемии в остром периоде ОКС должна быть направлена на поддержание уровня глюкозы в плазме крови  $<10,0$  ммоль/л и проводиться с помощью подкожных инъекций инсулина (уровень доказательности С).
6. Всем пациентам с гипергликемией на фоне ОКС без предшествующего СД в анамнезе необходимо

в дальнейшем провести обследование для оценки тяжести имеющихся метаболических нарушений (определение уровня гликемии натощак,  $HbA_{1c}$ , проведение теста на толерантность к глюкозе) (уровень доказательности В).

7. Всем больным с ранее существовавшим или впервые диагностированным СД, а также с подтвержденной инсулинорезистентностью необходимо перед выпиской из стационара определить стратегию оптимального контроля гликемии в амбулаторных условиях (уровень доказательности С).

Представляет интерес опубликованное **согласованное заявление исследовательской группы по СД и ССЗ Французского общества сахарного диабета** по проблеме ведения больных с гипергликемией/сахарным диабетом во время и после ОКС [33].

Основные положения, представленные в этом документе, следующие.

#### Скрининг нарушений углеводного обмена

1. У всех пациентов в первый день после развития ОКС должен быть измерен уровень глюкозы в плазме крови натощак (уровень доказательности А) и  $HbA_{1c}$  (профессиональное соглашение).
2. Если при госпитализации уровень гликемии выше или равен 10,0 ммоль/л (уровень доказательности А), диагностируется стрессовая гипергликемия и назначается инсулинотерапия. Вместе с тем, уровень **гликемии при госпитализации** не может свидетельствовать о нарушении углеводного обмена в дальнейшем, после стабилизации состояния пациента (уровень доказательности В).
3. **Уровень глюкозы в плазме крови натощак** должен использоваться для коррекции нарушений углеводного обмена (уровень доказательности А).
4. **Уровень  $HbA_{1c}$** , больше или равный 6,5%, можно рассматривать как подтверждение СД (профессиональное соглашение).
5. **У пациентов без ранее установленного диагноза СД** и при уровне  $HbA_{1c}$  менее 6,5% для оценки состояния углеводного обмена проводится оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) (уровень доказательности А), поскольку использование только уровня глюкозы плазмы натощак ведет к гиподиагностике нарушений углеводного обмена у 2/3 пациентов (уровень доказательности А). ОГТТ должен быть выполнен в течение 7–28 дней после стабилизации состояния вследствие перенесенного ОКС (уровень доказательности В), нередко после выписки, так как средняя продолжительность пребывания в стационаре после ОКС менее 7 дней. Диагностические критерии аналогичны тем, которые используются у пациентов без сердечно-сосудистой патологии.

#### Ведение пациентов с гипергликемией в отделении интенсивной терапии

1. В случае **не выявленного ранее сахарного диабета**, непрерывная инсулинотерапия должна быть начата, если уровень гликемии при госпитализации выше или равен 10,0 ммоль/л (уровень доказательности А).
2. В случае **ранее диагностированного СД**: постоянная инсулинотерапия должна быть начата, если уровень глюкозы крови при госпитализации выше или равен 10,0 ммоль/л и/или если до еды уровень гликемии выше или равен 7,77 ммоль/л в течение периода наблюдения в отделении интенсивной терапии (уровень доказательности А); прием остальных сахароснижающих препаратов должен быть прекращен на период госпитализации в кардиологическое отделение блока интенсивной терапии (профессиональное соглашение). Если пациент с СД до госпитализации находился на инсулинотерапии, и при госпитализации уровень гликемии ниже 10,0 ммоль/л и/или перед едой уровень гликемии ниже 7,7 ммоль/л, то в течение периода наблюдения в отделении интенсивной терапии используется та же схема инсулинотерапии, что и до госпитализации (профессиональное соглашение).
3. Рекомендуемый целевой уровень глюкозы крови для большинства пациентов составляет 7,7–10 ммоль/л, а не более узкий диапазон (6,1–7,7 ммоль/л) (уровень доказательности А).
4. Целевой уровень глюкозы крови ниже 6,1 ммоль/л не рекомендуется (уровень доказательности А).

#### Лечение СД в отделении после интенсивной терапии

1. Применение метформина не противопоказано после ОКС при отсутствии почечной недостаточности (профессиональное соглашение).
2. После ОКС, в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, отмеченных в наблюдательных исследованиях, не рекомендуется использовать ПСМ первого поколения или глибенкламид (уровень доказательности С).
3. Глиниды не противопоказаны после ОКС (профессиональное соглашение).
4. При необходимости после ОКС могут быть использованы препараты акарбозы (в случае преобладания постпрандиальной гипергликемии) (профессиональное соглашение).
5. Пиоглитазон, если есть в наличии, не противопоказан после ОКС. Этот препарат не должен назначаться пациентам с застойной СН или если фракция выброса левого желудочка ниже 45% (профессиональное соглашение).
6. Агонисты ГПП-1 не противопоказаны после ОКС (профессиональное соглашение).
7. Ингибиторы ДПП-4 не противопоказаны после ОКС (профессиональное соглашение).

Инсулинотерапия в острый период ИМ является целесообразной при выраженной декомпенсации углеводного обмена у больных СД и позволяет быстро добиться нормогликемии, что является важным фактором снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Со-

гласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению ОИМ (1996 г.), при наличии СД контроль гликемии в острый период ИМ должен проводиться только с помощью инсулина [34]. Однако перевод больных с других видов терапии на инсулинотерапию в период ОИМ не имеет преимуществ и не является в настоящее время безоговорочно обязательным, а во многом определяется общим состоянием больного.

Пациенты с гликемией, близкой к целевым значениям, могут продолжать оставаться на исходной терапии, за исключением некоторых препаратов. Важным является поддержание строгого гликемического контроля, а также необходимо учитывать имеющиеся противопоказания и возможные побочные действия проводимой сахароснижающей терапии.

Согласно принятым в нашей стране **Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом** [35], особо важным при ОКС следует считать контроль гликемии, поскольку:

- гипергликемия является одним из основных предикторов неблагоприятных исходов у больных ОКС;
- гипогликемия может усиливать ишемию миокарда и отрицательно влиять на течение ОКС у больных СД;
- быстрое достижение компенсации углеводного обмена улучшает исходы ИМ у больных СД.

Общепринятый целевой диапазон гликемии у больных с ОКС окончательно не определен. По результатам клинических исследований, для большинства больных обоснованными являются следующие рекомендации:

- уровень гликемии 6,5–7,8 ммоль/л;
- при наличии медицинских, организационных, социальных факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л;
- необходимо избегать гликемии ниже 4,0–5,0 ммоль/л.

Выбор сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня гликемии зависит от клинической ситуации и должен быть индивидуализирован.

Из всех возможных видов сахароснижающей терапии при ОКС возможно использование только двух групп препаратов: инсулина и ПСМ (только 2-я генерация кроме глибенкламида).

Абсолютными показаниями для инсулинотерапии у больных СД и ОКС следует считать:

- СД1;
- гипергликемию при поступлении стойко выше 10 ммоль/л;
- диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное гипергликемическое состояние;
- терапию высокими дозами стероидов;
- парентеральное питание;
- общее тяжелое/критическое состояние;
- кардиогенный шок, выраженную застойную СН, тяжелую постинфарктную стенокардию, артериальную гипотонию, тяжелые нарушения сердечного ритма;
- любую степень нарушения сознания;
- периоперационный период, в том числе предстоящую в ближайшие часы хирургическую реваскуляризацию

коронарных артерий.

Во всех перечисленных выше случаях инсулинотерапия является абсолютно показанной.

### Тактика инсулинотерапии у больных СД с ОКС

Наиболее оптимальным методом быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) короткого действия, при необходимости – с инфузией глюкозы (5%, 10%, 20% в зависимости от уровня гликемии и объема вводимой жидкости). Для обеспечения безопасного и эффективного управления гликемией методика НВИИ и глюкозы проводится через отдельные инфузионные системы, по стандартному протоколу, обученным персоналом. НВИИ (и глюкозы) проводится на фоне ежечасного определения гликемии (после стабилизации гликемии – каждые 2 часа). Больные СД с ОКС без нарушения сознания и других перечисленных выше осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на п/к введении инсулина по интенсифицированной схеме, при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии.

### Пероральная сахароснижающая терапия при ОКС

Тиазолидиндионы и бигуаниды при развитии ОКС должны быть немедленно отменены.

Больные СД и ОКС с низким риском смерти/ИМ, у которых клинические и инструментально-лабораторные признаки ОКС ликвидируются на этапе поступления в клинику, могут находиться на терапии ПСМ или глизидами, при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Следует еще раз подчеркнуть, что из ПСМ наиболее опасным с точки зрения развития гипогликемий является глибенкламид, а наименее – гликлазид МВ и глимепирид.

Метформин противопоказан любым больным СД и ОКС из-за риска развития лактацидоза при развитии тканевой гипоксии. Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, способствуя тем самым развитию застойной СН. Безопасность агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 при ОКС неизвестна.

Каких-либо конкретных рекомендаций в отношении ведения пациентов с СД до и после интервенционных вмешательств мы не нашли. Исходя из собственного опыта, считаем целесообразным предложить следующую схему ведения пациентов. Полагаем, что интервенционные кардиологические мероприятия можно приравнять к малым хирургическим вмешательствам, но не с точки зрения хирургического пособия, а с точки зрения анестезии и гипогликемизирующей терапии.

**Тактика ведения больных СД2 при малых оперативных вмешательствах, инвазивных диагностических процедурах, а также при интервенционных вмешательствах на коронарных артериях:**

- в случае приема больным ПССП необходимо проводить контроль гликемии каждые 3–4 часа, возобновить прием препаратов перед первым приемом пищи (кроме метформина и тиазолидиндионов);
- в случае если больной получает инсулинотерапию, рекомендовано: до операции не завтракать, ввести 50% обычной утренней дозы продленного инсулина. До и во время операции — возможна при показаниях инфузия 5% р-ра глюкозы. Контроль гликемии каждый час;
- при декомпенсации СД и в случае необходимости отмены ПССП при плановых операциях следует перевести больного на инсулинотерапию заранее.

Подводя итоги, необходимо подчеркнуть, что ведение пациентов с СД, ИБС и ОКС представляет большую сложность как для кардиолога и терапевта, так и эндо-

криолога. Несмотря на то, что многие вопросы сегодня можно считать решенными, остается масса проблем, касающихся возможности комбинированной терапии сахароснижающими, гипотензивными, кардиологическими препаратами. Актуально также создание совместными усилиями четких оптимальных и безопасных алгоритмов ведения подобных больных. И при этом во всех случаях подход к каждому конкретному больному должен быть индивидуальным. Должны быть учтены все факторы риска и возможные осложнения соответствующей терапии. В связи с этим врачу необходимо знать все те особенности течения СД и действия различных препаратов, о чем мы постарались рассказать.

*Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.*

### Список литературы

1. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Sep;44 Suppl 2:S14–21.
2. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson 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 left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):49–57.
3. Herlitz J, Maimberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1988;224(1):31–38.
4. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. 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 Mar 15;21(4):920–925.
5. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Piorri S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Piorri SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88–136.
6. Colagiuri S. Optimal management of type 2 diabetes: the evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jan;14 Suppl 1:3–8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01506.x.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–853.
8. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK, Hutfless S, Bass EB, Bolen S. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011 May 3;154(9):602–613. Epub 2011 Mar 14.
9. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular event in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169 doi: 10.1136/bmj.d4169.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364–1379. Epub 2012 Apr 19.
11. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Проект «Консенсус совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа». *Сахарный диабет*. 2011;(1): 95–105.
12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169. doi: 10.1136/bmj.d4169.
13. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 diabetes *Ann Intern Med*. 2009 Sep 15;151(6):394–403. Epub 2009 Jul 20.
14. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1389–1394.
15. Jackson RA, Hawa MI, Jaspan JB, Sim BM, Disilvio L, Feath-

- erbe D, Kurtz AB. Mechanism of metformin action in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 1987 May;36(5):632–640.
16. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov;81(11):4059–4067.
  17. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002967.
  18. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2345–2351.
  19. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, Struthers AD, Wong AK, Lang CC. Effect of metformin on mortality in patient with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2010 Oct 1;106(7):1006–1010.
  20. Полтораки ВВ, Горбенко НН, Горшунская МЮ. Блокада КАТР каналов препаратами сульфонилмочевини и кардиоваскулярная безопасность у больных сахарным диабетом 2 типа. *Украинский медицинский вестник*. 2002;(6): 65–78.
  21. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986 Nov;74(5):1124–1136.
  22. Miki T, Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jun;38(6):917–925. Epub 2005 Feb 5.
  23. Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sørensen HT, Lervang HH, Rungby J. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther*. 2006 Mar–Apr;13(2):134–140.
  24. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1900–1908. Epub 2011 Apr 6.
  25. Викулова ОК, Шестакова МВ. Терапия глибенкламидом: за или против? *Сахарный диабет*. 2011;(3):92–95.
  26. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009 Dec;86(3):247–253. Epub 2009 Sep 30.
  27. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008; 117; 1610–1619;
  28. Anantharaman R, Heatley M, Weston CF. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart*. 2009 May;95(9):697–703. Epub 2008 Aug 12.
  29. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetes patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):57–65.
  30. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intensive 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 Apr;26(7):650–661. Epub 2005 Feb 23.
  31. Cheung NW, Wong VW, 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 Apr;29(4):765–770.
  32. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007 Nov 28;298(20):2399–2405.
  33. Vergès B, Avignon A, Bonnet F, Catargi B, Cattani S, Cosson E, Ducrocq G, Elbaz M, Fredenrich A, Gourdy P, Henry P, Lairez O, Leguerrier AM, Monpère C, Moulin P, Vergès-Patois B, Roussel R, Steg G, Valensi P; Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome. *Diabetes Metab*. 2012 Apr;38(2):113–127. Epub 2011 Dec 30.
  34. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1996 Jan;17(1):43–63.
  35. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АН, Галстян ГР, Григорян ОР, Эсаян РМ, Калашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2011;(3 прил.1):4–72.

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: dr\_smr@mail.ru

Кононенко Ирина Владимировна

к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва