«Астана Медицина Университеті»АҚ

ПРЕЗЕНТАЦИЯ

Тема: **Обзор исследования DIGAMI: интенсивная терапия инсулином во время и после инфаркта миокарда у пациентов с диабетом**

Выполнял: ***Аширбаев Т.Е.***
Приняла***:Жумагали О.М.***

Астана 2017 год.

Люди с диабетом, страдающие острым инфарктом миокарда (ИМ), значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании DIGAMI сравнивалась «обычная» антидиабетическая терапия с интенсивной терапией инсулином, включающая острую инфузию инсулина в ранние часы ИМ и трижды ежедневную подкожную инъекцию инсулина на оставшуюся часть пребывания в больнице и, как минимум, на 3 месяца после этого. Несмотря на общее снижение неблагоприятных исходов у пациентов, получающих интенсивный режим инсулина, неясно, какой компонент (инфузия инсулина IV или интенсивная хроническая терапия) несут ответственность.

Несмотря много достижений в современной медицине, сахарный диабет продолжает быть связано с увеличением заболеваемости и смертности. Ведущей причиной смерти у людей с диабетом по-прежнему является инфаркт миокарда (ИМ). Несмотря на улучшения в лечении сердечных заболеваний, диабетические пациенты с острым ИМ продолжают иметь плохой прогноз. Это увеличение смертности проявляется во время начальной госпитализации и долгосрочного наблюдения. [1-4]

Более высокие показатели смертности и осложнений у этих пациентов с диабетом кажутся многофакторными. Диабет может быть связан с тяжелой болезнью коронарной артерии, систолической дисфункцией левого желудочка, автономной нейропатией и большим размером инфаркта. Эти процессы не только оставляют этих пациентов с диабетом с более высоким риском смерти при остром ИМ, но также увеличивают риск повторных сердечных событий и других долгосрочных осложнений.

Во время острого ИМ происходят множественные гормональные и физиологические изменения. Плазменные катехоламины, глюкагон и кортизол увеличиваются, что приводит к резистентности к инсулину. Снижение чувствительности к инсулину приводит к нарушению использования глюкозы и увеличению скорости жизни свободных жирных кислот в сердечной мышце. Люди с диабетом более чувствительны к стимуляции катахоламина, и, следовательно, они имеют значительное увеличение содержания свободных жирных кислот в плазме и снижение использования глюкозы. [1,7,8] По мере роста уровней свободных жирных кислот в крови миокард метаболизирует более свободные жирные кислоты, чем глюкоза (до 90% энергоснабжения в исследованиях на животных) Хотя миокард обычно использует некоторую свободную жирную кислоту (6070% общего использования), этот метаболический процесс требует кислорода. Глюкоза не требует кислорода при метаболизме (гликолиз), но этот процесс, как описано выше, нарушается гормональными изменениями, которые происходят во время ИМ. Этот переход от использования глюкозы к использованию свободной жирной кислоты увеличивает потребность в кислороде сердечной мышцы. Потребность сердца в большем количестве кислорода не может быть обеспечена кровоснабжением из-за инфарктного процесса

Резюме методов Исследование DIGAMI рассмотрело всех пациентов, поступивших в отделения коронарной помощи (CCU) из 16 шведских больниц в период с января 1990 года по декабрь 1993 года. Критерии включения: *1)*предыдущий диагноз диабета или уровень глюкозы в крови> 198 мг / дл (11 мМ) и *2)* вероятного ИМ.

Диагноз МИ был разделен на вероятные или возможные с использованием обычных критериев (таблица 1). Используя эти критерии, 1240 пациентов были потенциально пригодны для исследования, но 620 (50%) пациентов были немедленно исключены. Критерии исключения: *1)* невозможность участия по причинам здоровья (45%), *2)* отказ (38%), *3)* место жительства вне больничной зоны (7%) и *4)* предварительная регистрация в DIGAMI или другие исследования (10%). Затем оставшиеся 620 пациентов были рандомизированы либо в контрольную группу (314 пациентов), либо в инфузионную группу инсулина (306 пациентов). Затем пациенты получали инфузии инсулино-глюкозы или стандартное лечение диабета в соответствии с протоколом исследования

Рисунок 1. Схематическое изображение популяции пациентов, включенное в исследование инсулин-глюкозы сахарного диабета при остром инфаркте миокарда (DIGAMI). Адаптировано из ссылки 1.

Протоколы для тех, кто участвует в группе инфузии, включали использование инфузии инсулино-глюкозы и частые проверки уровня глюкозы в крови для приведения и поддержания сывороточной глюкозы пациентов в диапазоне от 126 до 180 мг / дл. Этот диапазон был выбран в качестве баланса между обеспечением строгого контроля и минимизацией гипогликемических событий, которые произошли в предыдущих исследованиях, которые использовали более низкую цель 90144 мг / дл. Вливание продолжали в течение как минимум 24 часов, после чего пациенты были заменены на подкожные инъекции инсулина 4 раза в день. Это дозирование как длительного, так и промежуточного и короткого действия инсулина продолжалось как минимум на 3 месяца и, возможно, на неопределенный срок.

Чтобы показать результаты DIGAMI в перспективе, важно отметить снижение общей смертности у пациентов с диабетом с ИМ во всех группах лечения. Исследование DIGAMI показало, что общая 1-летняя смертность после ИМ составила 22,4%. Это отличается от ранее сообщенных данных, свидетельствующих о том, что диабетические пациенты с ИМ имеют 1-летнюю смертность после ИМ 53%. [3] Многие подозреваются в влиянии на это снижение смертности пациентов с диабетом с ИМ. Некоторые из них свидетельствуют об общем улучшении широко распространенного использования лекарств, таких как бета-блокаторы, аспирин и тромболитики. [1,10,17,18]

Раньше бета-блокаторы не использовались у пациентов с диабетом из-за боязни маскировки и, возможно, продления гипогликемических эпизодов. Но сейчас исследования показывают, что у этих пациентов наблюдается положительный эффект бета-блокады (до 50% -ного снижения смертности) Показано, что производство тромбоксана и агрегация тромбоцитов повышаются у пациентов с диабетом, что способствует развитию гиперкоагуляционного состояния. [1,12-15,17,18] В соответствии с этим фактом диабетические пациенты, как было показано, приносят пользу большему, чем недиабетическим пациентам из стрептокиназы в исследовании International Study of Infarct Survival (ISIS) II. [22] Более 80% пациентов, включенных в исследование DIGAMI, были выписаны на аспириновую терапию, и многие пациенты (50%) получали тромболитическую терапию во время госпитализации. Разумно предложить, чтобы усиленная антитромбоцитарная и фибринолитическая терапия могла помочь в общей сниженной смертности у пациентов с диабетом с сердечными событиями, включенными в это исследование.

Конечным моментом, который следует подчеркнуть при анализе результатов DIGAMI, является значительное снижение смертности, отмечаемое у пациентов, которые никогда ранее не находились на инсулине и у которых были низкие сердечные факторы риска. Снижение смертности на 52% отмечается через 3 месяца и через 1 год (P = 0,046 и P = 0,020, соответственно). Интересно, что пациенты, у которых, по-видимому, было наименьшее исходное заболевание, больше всего выиграли от агрессивной терапии

REVIEW ARTICLE

DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction): theory and practice

M. J. Davies and I. G. Lawrence

Department of Diabetes and Endocrinology, The Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK

Keywords: myocardial infarction, diabetes mellitus, insulin-glucose infusion, insulin, mortality, hyperglycaemia, prognosis
Received 14 November 2000; returned for revision 30 January 2001; revised version accepted 23 June 2001

Introduction

The DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study published in 1997 re-ignited interest in the use of insulin following acute myocardial infarction (AMI) [1]. DIGAMI actually refers to a series of four papers published since 1994 [1–5]. The first reported on the feasibility of the use of an insulin-glucose infusion following AMI in patients with a plasma glucose of greater or equal to 11 mmol/l [2]. Two later papers reported the one-year mortality and morbidity results [3,4]. The final paper published in May 1997 reported the long-term mortality data [1].

DIGAMI showed that an insulin-glucose infusion followed by at least 3 months of multiple-dose insulin reduced long-term mortality in patients with diabetes who had had a myocardial infarction (MI) [1] (table 1). At the time of its publication, it was heralded by many as showing clear evidence for the benefits of using both an insulin-glucose infusion at the time of the MI, in patients with an admission plasma glucose greater than or equal to 11 mmol/l, and also that such patients should continue to receive multiple insulin injection regimes after discharge [6–11]. However, not all were convinced by the results and adopted a more conservative approach, suggesting that more evidence was required, particularly with regard to which were the key interventions and mechanisms of action, and raised the question of whether all the benefits accrued were solely from the insulin-glucose infusion used acutely [12–14].

In this review, we will consider the background leading up to the DIGAMI study, the main results of the study, possible explanations for the benefits seen and discuss on a practical level how the DIGAMI protocol can be implemented in a UK setting.

Diabetes and Coronary Heart Disease

It has been well established that diabetes is an independent risk factor for the development of coronary heart disease (CHD). Many large prospective studies have demonstrated a 1.5 to threefold increased risk of CHD in subjects with diabetes compared with those without diabetes even after adjustment for other CHD risk factors [15–17]. The excess risk for CHD associated with diabetes is more marked in women than men [15,17,18]. In the Framingham study, 18-year follow-up results showed that total CHD, MI, angina and sudden death were all increased in diabetic men and women aged 45–74 years compared with non-diabetics [18]. Furthermore, we know that in type 2 diabetes, the large majority of all mortality is as a result of CHD [19].

Diabetes and Myocardial Infarction

It is known that people with diabetes without a previous MI are at as high a risk of future MI as a person without diabetes who has had a previous MI [20]. A person with diabetes has a worse prognosis following an AMI, with both an increased acute (in-hospital) and long-term mortality [21–24]. People with diabetes are also at higher risk of re-infarction compared with non-diabetic controls [24]. Of particular interest is the study from Singer

Correspondence:
Dr Melanie Davies, Consultant Physician and Head of Service, Department of Diabetes and Endocrinology, The Leicester Royal Infirmary, Infirmary Square, Leicester LE1 5QQ, UK.
E-mail:
melaniedavies@waysidelodge.freeserve.co.uk

© 2002 Blackwell Science Ltd

Протокол инфузии инсулинглюкозной смеси для использования медицинскими сестрами палат интенсивной терапии коронарных больных:

- ***80 ЕД инсулина короткого действия растворяют 500 мл – 5% глюкозы и (1 ЕД инсулина в 6 мл раствора).***
- ***Начать инфузию со скоростью 30 мл/ч. Проверить уровень глюкозы через 1 час. Установить скорость инфузии в соответствии со шкалой слежения и в соответствии с целевыми уровнями глюкозы 7–10 ммоль/л. Определять гликемию через 1 ч после изменения скорости инфузии глюкозы или через 2 ч в случае отсутствия изменений.Если первоначальное уменьшение уровня глюкозы превышает 30%, скорость инфузии не меняется, при условии, что уровень глюкозы крови превышает 11 ммоль/л; или уменьшить до 6 мл/ч, если уровень глюкозы близок к целевым уровням 7–10,9 ммоль/л.***
- ***Если уровень глюкозы стабильный и ≤10,9 ммоль/л, после 22 ч скорость инфузии уменьшить на 50%.***

Следящая шкала протокола инфузии:

- ***>15 ммоль/л – 8 ЕД инсулина короткого действия в/в и увеличить скорость введения инсулина на 6 мл/ч.***
- ***11–14,9 ммоль/л – увеличить скорость инфузии на 3 мл/ч.***
- ***7–10,9 ммоль/л – оставить скорость инфузии без изменений.***
- ***4–6,9 ммоль/л – уменьшить скорость введения на 6 мл/ч.***
-

Заключение Диабет продолжает отрицательно влиять на прогноз у индивидуумов с ИМ. Цель исследования DIGAMI состояла в том, чтобы оценить, будет ли агрессивная начальная терапия инсулином продолжаться в течение 3 месяцев, чтобы улучшить заболеваемость и смертность этих пациентов после острого ИМ. Хотя исследование DIGAMI показало снижение смертности у пациентов с диабетом через 1 год после ИМ, скромный размер выборки и отсутствие положительных результатов в других конечных точках делают этот вывод менее надежным.

В целом, это исследование было успешным, показав целесообразность и потенциальное преимущество агрессивного долгосрочного управления инсулином у пациентов с диабетом с ИМ. Это преимущество, вероятно, не может быть объяснено только протоколом инфузии глюкозы инсулина. Дизайн исследования DIGAMI был таков, что снижение смертности не могло быть конкретно связано ни с инфузией инсулин-глюкозы, ни с 4 / суточным подкожным инсулином.
Исследователи признали это и подчеркнули, что именно всесторонняя помощь, включая инсулин и частые визиты врачей, остро и хронически, которые могли бы принести пользу этим пациентам больше всего. Это согласуется с DCCT, который рекомендовал лечение пациентов с диабетом на ранней стадии своего заболевания, чтобы обеспечить максимальную пользу и, возможно, предотвратить долговременные осложнения. [23] Недавняя статья в *Журнале Американской медицинской ассоциации* также показала повышенное качество жизни пациентов с диабетом с ранней интенсивной терапией и лучшим контролем глюкозы. [24]Таким образом, интенсивный и комплексный план лечения как остро, так и хронически может помочь диабетическим пациентам с ИМ уменьшить серьезные и часто смертельные осложнения.

Список литературы

[1] Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L: рандомизированное исследование инфузии инсулина и глюкозы с последующей подкожной терапией инсулином у пациентов с диабетом с острым инфарктом миокарда (исследование DIGAMI): влияние на смертность на 1 год. *J Am Coll Cardiol* 26: 56-65, 1995.

[2] Czyzk A, Kvolewski A, Szablowska S, Alot A, Kopcznski J: Клинический курс инфаркта миокарда среди пациентов с диабетом. *Уход за диабетом* 3: 526-29, 1980.

[3] Malmberg K, Ryden L: инфаркт миокарда у пациентов с сахарным диабетом. *Eur Heart J* 9: 256-64, 1988.

[4] Herlitz J, Malmberg K, Karlson B, Ryden L, Hjalmarson A: Смертность и заболеваемость в течение пяти лет после диабетиков с инфарктом миокарда. *Acta Med Scand* 224: 31-38, 1988.

[5] Granger C, Califf R, Young S, Condela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes D, Topol E: Результаты пациентов с сахарным диабетом и острого инфаркта миокарда, обработанных тромболитическими агентами: тромболизис и ангиопластика при инфаркте миокарда (TAMI) исследовательская группа. *J Am Coll Cardiol* 21 (4): 920-25, 1993.

[6] Jacoby R, Nesto R: Острый инфаркт миокарда у пациента с диабетом: патофизиология, клинический курс и прогноз. *J Am Coll Cardiol* 20: 736-44, 1992.

[7] Vetter N, Strange R Sr., Adams W, Oliver M: Начальный метаболический и гормональный ответ на острый инфаркт миокарда: отношение к острому ИМ. *Ланцет* 2: 284-49, 1974.

[8] Opie L: Метаболизм свободных жирных кислот, глюкозы и катахоламинов при остром инфаркте миокарда: отношение к ишемии миокарда и размер инфаркта. *Am J Cardiol* 36: 938-50, 1975.

[9] Morgan H, Cadenas E, Regen D, Park C: Регулирование поглощения глюкозы в мышцах. II. Шаг ограничения скорости и эффекты инсулина и аноксии в сердечной мышце от диабетических крыс. *J Biol Chem* 236: 262-68, 1961.

[10] Davey G, McKeigue P: Инсулиновая инфузия у пациентов с диабетом с острым инфарктом миокарда. *Br Med J* 313: 7058: 639-40, 199.

[11] Оливер М, Куриен В., Гринвуд Т: Связь между сывороткой свободных жирных кислот и аритмиями и смертью после острых инфарктов миокарда. *Ланцет* 1: 710-15, 1968.

[12] Davi G, Catalang I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C: Биосинтез тромбоксана и функция тромбоцитов при сахарном диабете II типа. *N Engl J Med* 322: 1769-74, 1990