



¹ Городская
клиническая больница
№ 4, Москва

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Терапия off label декомпенсированного сахарного диабета 2 типа у пациентки с хронической сердечной и почечной недостаточностью

С.В. Какорин¹, И.А. Аверкова², А.М. Мкртумян²

Адрес для переписки: Сергей Валентинович Какорин, kakorin-s@yandex.ru

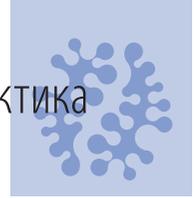
Клинический опыт свидетельствует, что у эндокринологов и кардиологов нет единого представления о тактике ведения больных сахарным диабетом 2 типа с кардиальными осложнениями. В статье на конкретном примере рассмотрен подход к лечению пациентки с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (гиперинсулинизм), страдающей хронической сердечной недостаточностью четвертого функционального класса, хронической болезнью почек четвертой стадии с постинфарктным кардиосклерозом, постоянной формой фибрилляции предсердий, нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу, ожирением третьей степени. Описан алгоритм подбора терапии для каждой нозологической формы, включая сахароснижающую терапию off label, при которой ожидаемый благоприятный прогноз и качество жизни выше, чем при продолжении применения инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, терапия off label, инсулин, инсулинорезистентность, метформин, лактатацидоз

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа признан одним из факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

В патогенезе коронарной обструкции у пациентов с СД 2 типа ведущая роль принадлежит диабетической макроангиопатии, которая характеризуется агрессивным течением атеросклероза коронарных артерий [2]. При проведении коронароангиографии у больных часто выявляется многосудистое диффузное поражение коронарных артерий проксимального и дистального типов [3]. Патология коронарных артерий сочетается со специфическим поражением миокарда – диабетической кардиомиопатией. Последняя приводит к снижению сокра-



тительной способности миокарда и развитию ХСН [2, 3]. Смертность среди больных ХСН третьего и четвертого функциональных классов по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [4] сопоставима со смертностью среди пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [5]. Диабетическая кардиомиопатия – поражение миокарда, характеризующееся диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и развивающееся без четкой связи с артериальной гипертензией (АГ) и/или ИБС [6]. Установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ вызвана гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом миокарда. На клеточном уровне при образовании сократительного белка миокарда обнаруживаются дефекты в системе трансмембранного переноса кальция, а также в метаболизме жирных кислот [6]. Основными факторами риска развития указанных выше патологий считаются инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемия. При гипергликемии повышаются уровни всех предшествующих промежуточных продуктов гликолиза. Как следствие, запускаются альтернативные пути окисления глюкозы: глицеральдегид-3-фосфат, глицерол и метилглиоксаль поступают в пути протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый, глюкоза – в полиоловый пути. Патологические пути утилизации глюкозы и ее метаболитов приводят к развитию осложнений СД: поражению сосудистой стенки (ангиопатия) и нервной ткани (нейропатия) [7]. При плохой компенсации сахарного диабета и длительном его течении развиваются диабетическая макро- и микроангиопатия, диабетическая автономная кардионейропатия (ДАКН), нейропатия, ретинопатия, нефропатия, ассоциирующиеся с высокой инвалидизацией и смертностью [1, 2].

Сокращение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связывают с применением препаратов, влияющих на все звенья патогенеза СД 2 типа и ИБС. Целью фармакотерапии являются снижение резистентности к инсулину, достижение целевых уровней гликемии, холестерина и липопротеинов в плазме крови, артериального давления (АД) [1, 8, 9].

При выборе препаратов необходимо учитывать наличие хронической болезни почек (ХБП) и ХСН, а также ожидаемые эффекты взаимодействия лекарственных средств [10].

Для профилактики ИБС всем пациентам с СД 2 типа показаны статины (вне зависимости от исходного уровня холестерина), дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [8, 9]. Несмотря на наличие рекомендаций по оказанию медицинской помощи больным СД 2 типа, клинический опыт свидетельствует, что у эндокринологов и кардиологов нет единого подхода к тактике лечения таких пациентов. В связи с этим хотим представить опыт успешного ведения пациентки с СД 2 типа и кардиальными осложнениями.

Разбор клинического случая

В мировой практике получила распространение терапия off label. Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов – агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США под таковой следует понимать применение препарата по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции (например, возрастной группы) или по иным параметрам, не упомянутым в утвержденной инструкции [11].

Рассмотрим на конкретном примере назначение лекарственного средства off label.

Больная Я., 63 года, проходила лечение в городской клини-

ческой больнице № 4 г. Москвы в 2016 г.

Из анамнеза: пациентка страдает АГ более 30 лет (привычное значение АД – 130/80 мм рт. ст., максимальное – 225/120 мм рт. ст.). Прием антигипертензивных препаратов проводился нерегулярно, в зависимости от самочувствия.

Отягощенная наследственность в отношении СД 2 типа по отцовской линии. В 49 лет (2002 г.) манифестация СД 2 типа. Назначена терапия немикронизированным глибенкламидом (производное сульфонилмочевины (СМ)). Препараты данной группы не влияют на ИР. Их действие направлено на стимулирование бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, усиление инкреции инсулина, восстановление чувствительности бета-клеток к глюкозе, усиление действия инсулина (эндогенного и экзогенного) через увеличение числа рецепторов к инсулину.

Контроль глюкозы в крови осуществлялся нерегулярно.

В 2011 г. перенесла острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST.

В январе и августе 2012 г. – нарушение мозгового кровообращения (НМК) по геморрагическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с развитием правостороннего гемипареза. Пациентке при первой госпитализации по поводу НМК назначена согласно рекомендациям [8, 9] монотерапия инсулином и рекомендован регулярный прием антигипертензивных препаратов.

С августа 2012 г. – снижение физической активности, повышение утомляемости, увеличение массы тела.

С 2012 по 2015 г. неоднократно лечилась стационарно и выписывалась с рекомендациями продолжить монотерапию инсулином.

В 2014 г. диагностировано нарушение сердечного ритма в виде постоянной формы фибрилляции предсердий.

В 2015 г. больная дважды госпитализировалась в эндокрино-



логические отделения стационаров г. Москвы для коррекции уровня глюкозы в крови и подбора оптимальной сахароснижающей терапии.

На основании выписных эпикризов гликированный гемоглобин (HbA1c) составлял 13,1% (для пожилых пациентов с тяжелыми осложнениями и сопутствующими заболеваниями целевой уровень $\leq 7,5\%$) [8]. Назначен инсулин 108 МЕ/сут: Левемир 34 МЕ два раза в день, Актрапид 20 МЕ перед завтраком, 10 МЕ перед обедом и 10 МЕ перед ужином.

В августе 2015 г. уровень инсулина составлял 240 мкЕд/мл, что превышало верхнюю границу нормы (2,6–24,9 мкЕд/мл) почти в десять раз.

Несмотря на строгое соблюдение диеты и увеличение доз инсулина, гликемия оставалась высокой. При самоконтроле в амбулаторных условиях абсолютные значения гликемии натощак – 15 ммоль/л, постпрандиальной – 25 ммоль/л. Из-за ХБП четвертой стадии монотерапия инсулином была продолжена.

В выписном эпикризе от 2015 г. зафиксированы данные абдоминального ожирения по типу «яблоко», индекс массы тела 41,2 кг/м², поставлен диагноз «ожирение третьей степени». Причина – гиперинсулинизм.

В июле 2015 г. скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентки составила 29 мл/мин/1,73 м². С позиций доказательной медицины и исходя из патогенеза нарушений углеводного обмена целесообразность интенсификации лечения больных СД 2 типа путем увеличения дозы инсулина в отношении эффективности и безопасности не подтверждена. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о развитии серьезных нежелательных явлений в результате применения высоких доз инсулина [12]. При этом отмечена прямая зависимость между уровнем смертности и суточной дозой инсулина: чем выше доза, тем выше смертность [13].

Анализ данных регистра Великобритании (85 000 больных СД 2 типа) показал, что смертность от рака среди получавших инсулинотерапию была выше на 40%, сердечно-сосудистые события на фоне применения инсулина происходили в 3,36 раза чаще, чем на фоне применения инсулина в комбинации с метформином [14].

Согласно гравитационной концепции высокие дозы сахароснижающих препаратов с проэнергетическим эффектом, таких как инсулин и производные СМ, неизбежно увеличивают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых и онкологических патологий [15, 16]. Поэтому инсулинотерапия должна назначаться в физиологических дозах – не более 0,6 ЕД/кг массы тела в сутки, у больных морбидным ожирением длительная инсулинотерапия недопустима [15].

При уровне HbA1c 13,1% требуется перевод больного на комбинированную терапию инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами, влияющими на ИР [8, 9, 17], однако в данном случае этого сделано не было.

Поскольку прогрессирование диабетической макро- и микроангиопатии, как правило, связывают с ИР, следует рассмотреть возможность назначения препаратов, влияющих на ИР, в частности метформина. Он потенцирует чувствительность периферических тканей к инсулину и особенно эффективен при ИР [17].

Биодоступность метформина достигает 50–60%, большая часть всасывается в тонкой кишке. Выводится препарат почками. В плазме крови метформин не связывается с белками-транспортерами. Терапевтическая концентрация препарата в крови составляет до 2 мг/мл.

При назначении высоких доз метформина, когда его содержание в крови достигает 4 мг/мл и выше, может развиваться лактатацидоз – метаболический

ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л [8, 18]. Смертность в результате данного осложнения превышает 50%.

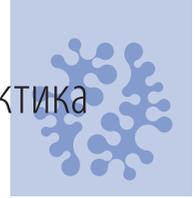
Накопление лактата происходит вследствие торможения окислительных реакций в митохондриях, преимущественно в гепатоцитах. В биохимическом анализе крови отмечается активностью лактата-аниона $> 4,0$ ммоль/л, гипергликемия или нормогликемия, повышенный креатинин, гиперкалиемия, декомпенсированный метаболический ацидоз: рН $< 7,3$, уровень бикарбоната в сыворотке ≤ 18 ммоль/л (норма 24,0–28,0 ммоль/л), анионная разница ≥ 10 –15 ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию) [8]. Для клинической картины характерны миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, не снимаемые антиангинальными средствами, животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотония, тахикардия, одышка. При тяжелой форме лактатацидоза – нарушение сознания (от сонливости до комы), дыхание Куссмауля.

Факторами риска лактатацидоза считаются сниженная СКФ (менее 30–60 мл/мин/1,73 м²), печеночная недостаточность вследствие цирроза печени, гипоксические состояния при ХСН, обезвоживание, дыхательная недостаточность. Вклад каждого фактора в развитие указанного состояния оценить сложно [19], поэтому в клинической практике они, как правило, суммируются.

Пациентам необходима экстренная коррекция кислотно-щелочного баланса крови путем введения растворов буферов. Расчет необходимого натрия гидрокарбоната производится по формуле [20]:

Количество вещества = $BE \times M \times 0,3$, где BE – дефицит оснований в ммоль/л;

M – масса тела в кг.



Проведенные в XX в. исследования влияния метформина на активность лактата в плазме крови у здоровых лиц свидетельствуют о его повышении до 2 ммоль/л [21], критическая концентрация составляет 4 ммоль/л [8].

По данным опубликованного в 2016 г. обзора [18], частота развития лактатацидоза составляет менее 1 : 10000. Переоценка его риска врачами ограничивает назначение метформина и других препаратов, влияющих на ИР. Однако за последние пять лет описаны единичные случаи лактатацидоза при печеночной недостаточности [19]. Сообщений о развитии лактатацидоза на фоне приема метформина в доступной нам литературе не встречалось.

Доля пациентов, принимавших метформин off label при наличии одного или двух противопоказаний, 15 лет назад достигала практически 25% [22, 23]. Метформин можно назначать при СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² [8]. С большой осторожностью – при СКФ 30–45 мл/мин/1,73 м² [24] при ежедневном контроле клиренса креатинина и клинических признаков лактатацидоза в момент нахождения в стационаре. Последнее важно, поскольку специфические предвестники лактатацидоза не установлены [25].

Для больных СД 2 типа имеет большое значение профиль сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Результаты 115 исследований длительностью от шести месяцев и более продемонстрировали, что риск смертельных исходов на фоне терапии производными СМ увеличивался в 1,22 раза, отношение рисков НМК (по ишемическому и геморрагическому типу) составило 1,28 (по сравнению с инсулином, метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4)) [26].

У пациентов с ХСН монотерапия инсулином ассоциировалась с 1,25-кратным увеличением совокупного риска сердечно-сосудистых событий (острый ИМ, НМК, жизнеугрожающие нарушения

сердечного ритма) и смерти [27]. Данные о риске смерти при назначении препаратов СМ были противоречивы. Применение метформина сокращало совокупный риск в 0,86 раза и не влияло на прогрессирование ХСН.

Таким образом, риск развития НМК у больных СД 2 типа на фоне терапии производными СМ выше. Однако утверждать, что развитие острого ИМ и НМК у больной Я. было следствием приема немикронизированного глибенкламида, ошибочно. В то же время с позиции гравитационной концепции производные СМ являются проэнергетическими препаратами, и на фоне их применения следует ожидать повышения заболеваемости от сердечно-сосудистых причин по сравнению с лекарственными средствами, оказывающими влияние на ИР.

Частота эпизодов острой сердечной недостаточности может возрастать при декомпенсации СД 2 типа, то есть при уровне глюкозы в крови более 11 ммоль/л [27]. С января 2016 г. состояние больной Я. ухудшилось. Из-за декомпенсированного СД прогрессировала ХСН. При незначительной физической нагрузке появлялась одышка. Вечером отмечались отеки голеней. За месяц до госпитализации усилилась одышка, увеличилась площадь отеков – ноги до нижней трети бедер, подкожная клетчатка живота.

За три дня до госпитализации состояние пациентки резко ухудшилось. Одышка появлялась даже при незначительной нагрузке, усиливалась в горизонтальном положении. Больная занимала вынужденное положение и спала в кресле.

В связи с прогрессирующей одышкой, переходящей в удушье, пациентка госпитализирована в отделение кардиореанимации городской клинической больницы № 4.

Состояние при поступлении. Состояние характеризовалось как тяжелое. Положение ортопноэ. Кожные покровы влажные, частота дыхательных движений –

36 в минуту, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы в легких. В нижних отделах легких от уровня пятого ребра по среднеключичной линии дыхание не выслушивалось.

Ритм сердца неправильный, частота сокращений – 128 в минуту, АД – 150/90 мм рт. ст.

Язык влажный, чистый.

Живот увеличен в объеме из-за подкожной жировой клетчатки, напряжен вследствие асцитта, при пальпации болезненный в эпигастрии.

Перкуторно граница печени ниже края реберной дуги на 15 см, пальпаторно печень не определялась. Массивные отеки голеней и бедер, подкожной клетчатки живота – до грудины.

Окружность бедер – 138 см, живота – 154 см, индекс массы тела – 43,0 кг/м². Клинический анализ крови: гемоглобин – 101 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $20,5 \times 10^9$ /л (нейтрофилы 69,1%, лимфоциты 23,1%, моноциты 4,9%), тромбоциты – 351×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 58 мм/ч. Биохимический анализ крови: глюкоза – 23,2 ммоль/л, холестерин – 4,1 ммоль/л, мочевая кислота – 513 мкмоль/л, мочевины – 32 ммоль/л, креатинин – 209 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕП1) – 21 мл/мин/1,73 м², аспартатаминотрансфераза – 35 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 51 ЕД/л, лактатдегидрогеназа – 297 ЕД/л, креатинфосфокиназа – 197 ЕД/л, общий белок – 79 г/л, калий – 5,8 ммоль/л, адренокортикотропный гормон – 2,6 пг/мл, кортизол – 11,59 пг/мл, С-пептид – 2,68 нг/мл, инсулин – 186,7 мкЕд/мл, HbA1c – 13,4%, тиреотропный гормон – 1,42 мкЕд/мл, свободный тироксин – 1,82 пг/мл, свободный трийодтиронин – 2,8 пг/мл, антитела к тиреопероксидазе – 6,2 МЕ/мл. Уровень NTproBNP – 1870 пг/мл. Гликемический профиль: 04:00 – 12,5 ммоль/л, 09:00 – 14,8, 13:00 – 19,0, 17:00 – 18,0, 22:00 – 15,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная,

эндокринология



плотность – 1,030 г/см³, реакция кислая, белок – 0,24 г/л, глюкоза – 4 г/дл, кетоновые тела отсутствуют, лейкоцитов в поле зрения – 40–60, эритроцитов в поле зрения – 20–30, бактерии отсутствуют.

Коагулограмма: международное нормализованное отношение – 1,3, активированное частичное тромбопластиновое время – 64,8. Рентгенография органов грудной клетки: признаки легочной гипертензии, увеличение сердца влево, двусторонний гидроторакс с уровнем жидкости от пятого ребра, двусторонняя пневмония.

Электрокардиография: фибрилляция предсердий, частота сердечных сокращений – 154 в минуту, депрессия ST V3–V6 до 2 мм.

Эхокардиография: аорта – размер 3,1 см, стенки кальцинированы. Створки аортального клапана уплотнены. Раскрытие 1,9 см. Левое предсердие – размер 5,2 см. Створки митрального клапана уплотнены, противофаза есть. Левый желудочек – конечный систолический размер – 4,3 см, конечный диастолический размер – 5,4 см, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 1,3 см, толщина задней стенки в диастолу – 1,3 см, фракция выброса – 41%, систолическое давление в легочной артерии – 53 мм рт. ст. Правый желудочек – конечный систолический размер – 3,9 см. Зоны гипо- и акинезии не выявлены.

Допплер-эхокардиография: аортальный клапан +, митральный ++, трикуспидальный ++, клапан легочной артерии +.

Заключение: атеросклероз аорты, створок аортального и митрального клапанов, снижение глобальной сократимости ЛЖ, дилатация всех камер сердца, легочная гипертензия.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: гепатомегалия, холецистолитиаз, диффузные изменения поджелудочной железы, кисты левой почки (1,8 × 2,2 см).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – сте-

нозирующий атеросклероз (25–31%) магистральных артерий головы.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей – визуализированные вены проходимы.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы – при цветном доплеровском картировании: кровоснабжение паренхимы в норме. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Объем щитовидной железы – 14,7 см³. Диффузное увеличение щитовидной железы. Жидкостные образования – кисты 0,7 × 0,9 см.

Терапия. В первые двое суток зафиксированы высокие значения гликемии – 23–32 ммоль/л, что потребовало продолжения инсулинотерапии в суточной дозе 108–120 МЕ под контролем глюкозы в крови каждые три часа.

После купирования острой сердечной недостаточности больная переведена в кардиологическое отделение, где лечение было продолжено на основании клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХСН [4]: ривароксабан, бисопролол, фуросемид, индапамид, аторвастатин. Респираторные фторхинолоны (офлоксацин) внутривенно для лечения пневмонии. Ингибиторы АПФ, БРА, дабигатран и спиронолактон не назначались по причине СКФ 21 мл/мин/1,73 м² и гиперкалиемии 5,8 ммоль/л. Антигипергликемическая терапия: Протафан 38 МЕ два раза в сутки, Актрапид 10 МЕ три раза в сутки, так как при меньших дозах у больной гликемия превышала 11–12 ммоль/л.

Принимая во внимание уровень инсулина в 2015 г. – 240 мкЕд/мл (норма 2,6–24,9 мкЕд/мл), при поступлении в городскую клиническую больницу № 4 – 186,7 мкЕд/мл и HbA1c 13,4%, обсуждался вопрос о возможности назначения препаратов, влияющих на ИР. Поскольку риск развития лактатацидоза был высоким (СКФ 21 мл/мин/1,73 м²) и у больной была ХСН четвертого функцио-

нального класса по NYHA, принято решение воздержаться от их назначения до компенсации ХСН на уровне второго функционального класса, подтверждаемого снижением NTproBNP менее 125 пг/мл [4].

В дальнейшем коллегиальным решением консилиума и с письменного согласия пациентки был назначен метформин в дозе 500 мг два раза в сутки (максимальная суточная доза составляет 3000 мг/сут) под ежедневным лабораторным контролем креатинина, бикарбоната сыворотки и клинических признаков лактатацидоза.

Результаты лечения. На фоне комбинированной терапии суточная доза инсулина снизилась с 108 до 58 МЕ (Протафан 20 МЕ два раза в день, Актрапид 6 МЕ три раза в день). Гликемия натощак и постпрандиальная составили 7,5 и 11,0 ммоль/л соответственно, уровень креатинина в крови снизился до 149 мкмоль/л (СКФ – 31 мл/мин/1,73 м²), инсулина – до 24,1 мкЕд/мл.

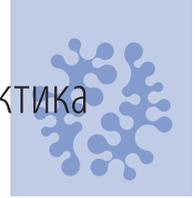
Симптомы ХСН регрессировали до второго функционального класса NYHA. Дыхание характеризовалось как жесткое, проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались, частота дыхательных движений – 18 в минуту. Частота сердечных сокращений – 88 в минуту. АД – 120/70 мм рт. ст. Границы печени были в пределах правой реберной дуги.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 325×10^9 /л, скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 8,4 ммоль/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, креатинин – 149 мкмоль/л, СКФ (СКД-ЕП1) – 31 мл/мин/1,73 м², калий – 5,1 ммоль/л.

Гликемический профиль: 04:00 – 6,3 ммоль/л, 09:00 – 7,5, 13:00 – 9,8, 17:00 – 8,8, 22:00 – 7,9 ммоль/л.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, плотность – 1,020 г/см³, реакция



кислая, белок – 0,099 г/л, глюкоза и кетоновые тела отсутствуют, лейкоцитов в поле зрения – 2–3, эритроциты и бактерии в поле зрения отсутствуют.

Обоснование выбора препаратов. В рассмотренном клиническом случае имеет место классический вариант течения заболевания: медленно прогрессирующая гипергликемия без кетоацидоза на фоне ожирения, высокий уровень инсулина, снижение чувствительности к инсулину.

Зон нарушения локальной сократительной способности миокарда не выявлено, поэтому развитие ХСН со снижением фракции выброса до 41% и уровнем NTproBNP 1870 пг/мл обусловлено комбинацией факторов. Речь, в частности, идет об атеросклерозе коронарных артерий, диабетической микроангиопатии и кардиомиопатии, диабетической автономной кардионейропатии, фиброзе миокарда и метаболической ишемии, прогрессирующих вследствие декомпенсации СД 2 типа, артериальной гипертензии, тахисистолической форме фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений более 100 в минуту.

Известно, что пациенты с СД 2 типа и ХБП подвержены высокому риску развития ССЗ [8, 28]. На фоне декомпенсации заболевания в течение года прогрессировала диабетическая нефропатия – снижение СКФ (СКД-ЕРІ) с 29 до 21 мл/мин/1,73 м². Это стало основанием отказаться от назначения ингибиторов АПФ или БРА, необходимых для лечения ХСН.

Уровень калия в сыворотке крови 5,8 ммоль/л – противопоказание для применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Значительное ухудшение качества жизни пациентки отмечено в августе 2012 г. после повторного НМК по геморрагическому типу, развития которого можно было избежать при регулярном приеме антигипертензивных препаратов и контроле АД.

Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий определило максимальный, соответственно возрасту, риск кардиоэмболического НМК и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂-DS₂-VASc [29] – семь баллов.

Больная нуждалась в терапии антикоагулянтами. Выделить лидера по эффективности и безопасности среди ривароксабана, дабигатрана и апиксабана на сегодняшний день невозможно из-за отсутствия рандомизированных сравнительных исследований их действия и частоты развития геморрагических осложнений [30].

Противопоказанием к применению дабигатрана у больной Я. послужила СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².

Опубликованный в 2015 г. субанализ эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с СД 2 типа и неклапанной фибрилляцией предсердий подтверждал целесообразность его применения в указанной популяции [31]. При выборе сахароснижающей терапии для больной Я. необходимо было учитывать пожилой возраст, наличие ожирения, ХСН и ХБП, отягощенный кардиологический и неврологический анамнез.

В настоящее время аспекты сердечно-сосудистой безопасности являются приоритетными при выборе индивидуальной тактики ведения пациента с СД 2 типа. Можно предполагать отсутствие увеличения риска ССЗ у больных СД 2 типа при использовании препаратов инкретинового ряда.

Влияние препаратов инкретинового ряда на снижение сердечно-сосудистого риска подтверждено результатами международных многоцентровых исследований: саксаглиптина (ДПП-4) – SAVOR [32], ситаглиптина (ДПП-4) – TECOS [33], глосаглиптина (первый отечественный ингибитор ДПП-4) [34], ликсисенатида (агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1)) – ELIXA [35].

Для снижения количества сердечно-сосудистых событий и смертей следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденными преимуществами в отношении профилактики ССЗ. Снижение сердечно-сосудистого риска при применении лираглутида (ГПП-1) и эмпаглифлозина (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) обусловлено уменьшением макроальбуминурии, АД, HbA_{1c}, массы тела [28]. Согласно результатам исследований оба препарата оказывают нефропротективное воздействие (эмпаглифлозин – исследование EMPA-REG Outcome [36], лираглутид – исследование LEADER [37]). Однако пациенты с СКФ менее 30–45 мл/мин/1,73 м² в исследовании не включались, поэтому назначение этих препаратов при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² в настоящее время противопоказано.

Исключение составляют ингибиторы ДПП-4. Их можно назначать при СКФ менее 29 мл/мин/1,73 м² [8].

Комбинация инсулина и ПССП, влияющих на ИР, признана рациональной с точки зрения снижения смертности у пациентов с СД 2 типа и ИБС.

Установлено, что метформин не только не связан с риском прогрессирования ХСН, но и не приводит к увеличению общей смертности и риска смерти вследствие сердечно-сосудистых событий [25]. Однако при рассмотрении возможности его назначения следует учитывать значения СКФ. Поэтому больным показана нормализация функции почек (диуретическая терапия с контролем СКФ и водно-электролитного баланса).

При низкой СКФ концентрация метформина в крови увеличивается и необходимо уменьшать дозу в несколько раз.

Если накопление лактата происходит из-за торможения окислительных реакций в митохондриях (главным образом в гепатоцитах), при печеночной



недостаточности, гипоксических состояниях, ХСН третьего-четвертого функциональных классов (NYHA), обезвоживании, дыхательной недостаточности, метформин также назначать нельзя.

Пациентке Я. метформин был противопоказан по причине ХБП четвертой стадии и ХСН четвертого функционального класса (NYHA).

После компенсации ХСН до второго функционального класса (NYHA) и снижения NTproBNP до 125 пг/мл риск развития лактатацидоза снизился. Поэтому было принято решение о назначении метформина в дозе 500 мг два раза в сутки под ежедневным контролем уровня креатинина, бикарбоната в сыворотке крови

и клинических признаков лактатацидоза.

Доказательством верно принятого решения стали результаты лечения, подтвержденные данными лабораторных исследований и улучшением качества жизни больной. Так, в течение десяти дней удалось снизить дозу инсулина. Гликемия натощак и постпрандиальная составили 7,5 и 11,0 ммоль/л, уровень инсулина в крови снизился до верхней границы нормы – 24,1 мкЕд/мл. Результаты лечения продемонстрировали эффективность метформина в отношении ИР. Креатинин уменьшился до 149 мкмоль/л (СКФ 31 мл/мин/1,73 м²), калий – до 5,1 ммоль/л, что позволило назначить ингибиторы АПФ

(БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, необходимые для лечения ХСН.

Заключение

На фоне комбинированной терапии инсулином и метформином качество жизни и ожидаемый прогноз пациентки значительно улучшились. Таких результатов нельзя было достичь при продолжении монотерапии инсулином. ❁

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании.

Исследование выполнено на собственные средства авторов.

Информация о вкладе каждого автора. Авторы внесли равный вклад в выполнение исследования.

Литература

1. Трегубенко Е.В., Климкин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа // Трудный пациент. 2015. Т. 13. № 7. С. 26–29.
2. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 5. С. 406–413.
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1 (141). С. 7–81 // dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81.
5. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesaratan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 11. P. 1377–1385.
6. Дранкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных сахарным диабетом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 1. С. 62–65.
7. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти // Эффективная фармакотерапия. 2012. Эндокринология. № 1. С. 48–52.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. М., 2017.
9. Authors/Task Force Members, Ryden L., Grant P.J. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
10. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. Учебное пособие для системы последилового и дополнительного медицинского и фармацевтического образования / под ред. Э.Э. Звартау. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 1 и 2. М.: Бином, СПб.: Диалект, 2007–2008.
11. 'Off-Label' and Investigational Use Of Marketed Drugs, Biologics, and Medical Devices – Information Sheet // www.fda.gov/Regulatory-Information/Guidances/ucm126486.htm.
12. Levit S., Giveon S., Филиппов Ю.И. и др. Стратегии лечения сахарного диабета 2 типа: почему мы не видим «слона в посудной лавке»? // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 4. P. 341–349.
13. Gamble J.M., Simpson S.H., Eurich D.T. et al. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study // Diabetes Obes. Metab. 2010. Vol. 12. № 1. P. 47–53.
14. Currie C.J., Poole C.D., Evans M. et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 2. P. 668–677.
15. Nainggolan L. ORIGIN: No Increase in Cancer with Insulin in Dysglycemia // www.medscape.com/viewarticle/806904.
16. Holden S.E., Currie C.J. Mortality risk with sulphonylureas compared to metformin // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. № 10. P. 885–890.
17. Аметов А.С., Прудникова М.А. Место новых классов сахароснижающих препаратов в современных алгоритмах управления сахарным диабетом 2 типа // www.lsgeotar.ru/mesto-novikh-klassov-sakharosnizhayushikh-preparatov.html.

Эндокринология

метформин



Сиофор

500 мг · 850 мг · 1000 мг



В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА¹

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412
2. Russian Pharma Awards 2014 (За достижения в области фармации) 1-ое место в номинации «Препарат выбора при сахарном диабете 2 типа» * В монотерапии

Краткая информация по медицинскому применению

Торговое название: Сиофор®. **Международное непатентованное название:** метформин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с избыточной массой тела, для контроля концентрации глюкозы в плазме крови. У взрослых препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами и инсулином. У детей старше 10 лет препарат Сиофор® можно применять в виде монотерапии или в комбинации с инсулином. **Противопоказания:** гиперчувствительность к метформину или вспомогательным компонентам препарата, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, почечная недостаточность или нарушение почечной функции (клиренс креатинина < 60 мл/мин); печеночная недостаточность; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгеновских исследований с введением йодсодержащих контрастных веществ; период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения хирургических вмешательств; острые состояния, способные оказать негативное влияние на функцию почек, например, дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание; внутрисосудистое введение йодсодержащего контрастного вещества; острые или хронические заболевания, способные вызвать лактозную кислоту, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); беременность; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет. **С осторожностью применять:** в период грудного вскармливания; в детском возрасте от 10 до 12 лет и у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза). **Способ применения и дозы.** Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза для взрослых составляет 500 мг 1-2 раза в сутки во время или после еды. Через 10-15 дней после начала приема препарата возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови до средней суточной дозы 1500-2000 мг. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема. Препарат Сиофор® можно комбинировать с инсулином для улучшения гликемического контроля. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирают с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек. Стандартная начальная доза для детей в возрасте 10-18 лет составляет 500 мг 1 раз в сутки во время или после еды. Максимальная доза для детей составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема. **Побочное действие.** Со стороны нервной системы: нарушение вкуса. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита, металлический привкус во рту. Со стороны кожных покровов: кожные реакции, например, гиперемия, зуд, крапивница. Со стороны обмена веществ: лактоацидоз (требует прекращения лечения). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витамина B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у больного мегалобластной анемии. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина. Одновременное применение не рекомендуется с алкоголем и этанолсодержащими препаратами (особенно на фоне голодания или нарушения питания, а также печеночной недостаточности). **Условия отпуска:** по рецепту. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препарата Сиофор®500 №ПН013673/01-191015, препарата Сиофор®850 №ПН013674/01-211015 и препарата Сиофор®1000 № ЛС-002180-130412. Информация для специалистов здравоохранения.

Реклама
RU-SIO-07-2016 Одобрено: 20.12.2016.



000 «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
[http://www.berlin-che mie.ru](http://www.berlin-che-mie.ru)



18. DeFronzo R., Fleming G., Chen K., Bicsak T. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk // *Metabolism*. 2016. Vol. 65. № 2. P. 20–29.
19. Kalantar-Zadeh K., Uppot R.N., Lewandrowski K.B. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2013. A 54-year-old woman with abdominal pain, vomiting, and confusion // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 4. P. 374–382.
20. Тенаев Р.Ф., Ластовка В.А., Пыталь А.В., Савлук Ю.В. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13. № 4. P. 384–389.
21. Fery F., Plat L., Balasse E.O. Effects of metformin on the pathways of glucose utilization after oral glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients // *Metabolism*. 1997. Vol. 46. № 2. P. 227–233.
22. Calabrese A.T., Coley K.C., DaPos S.V. et al. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 4. P. 434–437.
23. Horlen C., Malone R., Bryant B. et al. Frequency of inappropriate metformin prescriptions // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 19. P. 2504–2505.
24. Sweileh W. Contraindications to metformin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus // *Pharm. World Sci*. 2007. Vol. 29. № 6. P. 587–592.
25. Salpeter S.R., Greyber E., Pasternak G.A., Salpeter E.E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 4. ID CD002967.
26. Monami M., Genovese S., Mannucci E. Cardiovascular ty of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. № 10. P. 938–953.
27. Eurich D., McAlister F., Blackburn D. et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review // *BMJ*. 2007. Vol. 335. № 7618. P. 497–497.
28. Анциферов М.Б., Шернтанер Г. Современные подходы к терапии сахарного диабета 2 типа в эпоху новых данных о сердечно-сосудистой безопасности // *Фарматека*. 2016. № 16. С. 8–16.
29. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации – 2017. М.: ВНОА, 2017.
30. Напалков Д.А., Соколова А.А. Тактика ведения пациента с фибрилляцией предсердий: что нового? // *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 12 (140). С. 97–102.
31. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non-valvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial) // *Am. Heart J.* 2015. Vol. 170. № 4. P. 675–682.e8.
32. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
33. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 3. P. 232–242.
34. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 глосглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. 2016. Т. 19. № 1. С. 89–96.
35. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 23. P. 2247–2257.
36. Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D.H. et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 26. Suppl. B1. ID 1133.
37. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 4. P. 311–322.

Off Label Therapy of Decompensated Diabetes Mellitus Type 2 Combined with Chronic Heart and Renal Failure

S.V. Kakorin¹, I.A. Averkova², A.M. Mkrtumyan²

¹ City Clinical Hospital № 4, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Sergey Valentinovich Kakorin, kakorin-s@yandex.ru

As shown by clinical experience endocrinologists and cardiologists have no unified point of view on the management of patients with diabetes type 2 with cardiac complications.

The article provides the specific example of the treatment of a patient with decompensated diabetes mellitus type 2 (hyperinsulinism), suffering from chronic heart failure class 4 (NYHA), chronic kidney disease stage IV with post-infarction cardiosclerosis, a permanent form of atrial fibrillation, a violation of cerebral circulation in hemorrhagic type, the third degree obesity. Described the algorithm of therapy selection for each nosological form, including hypoglycemic therapy off label, with the expectations for the prognosis and quality of life being better than in the case of continuing monotherapy with insulin.

Key words: type 2 diabetes, chronic heart failure, therapy off label, chronic kidney disease, insulin, insulin resistance, metformin, lactic acidosis