

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТФОРМИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

к.мед.н. Пасиешвили Т.М.*, Коряк В.В.**

Харьковский национальный медицинский университет*,
Учебно-научный медицинский комплекс «Университетская клиника»
ХНМУ МЗ Украины**

Введение. XX век характеризуется значительными достижениями в разработке этиопатогенеза, диагностики и лечения многих заболеваний внутренних органов. Это, прежде всего коснулось появления таких диагностических методов как рентген- и ультразвуковая диагностика, компьютерная томография и ЯМР, открытие антибиотиков, глюкокортикостероидов и ряда других групп препаратов. Однако среди этих достижений свое достойное место занимает, сделанное в 1921 году открытие группой ученых во главе с Фредериком Грантом Бантингом инсулина. Использование инсулина в лечебной практике позволило решить проблему многих пациентов с сахарным диабетом (СД), а именно не только продлить жизнь при такой нозологической форме, но и изменить ее качество. Т.е. СД перестали рассматривать как приговор, а в жизни таких пациентов открылись новые возможности, появились цели и перспективы.

В настоящее время многими фармакологическими компаниями разрабатываются различные формы инсулина, что позволяет в большинстве случаев при их использовании говорить о достижении компенсации заболевания. Однако в клинической практике не всегда удается решить проблемы, которые возникают при его течении, и достичь компенсации заболевания при его монотерапии.

В последние годы появились публикации о формировании инсулинорезистентных форм СД, возникновение которых связывают с агрессией иммунной системы по отношению к вводимым препаратам. Почему возникает такая ситуация – вопрос до конца не решен. Предполагается, что иммунная система, в частности Т-лимфоциты, начинают

воспринимать вводимый инсулин как антиген, что приводит к повышенному синтезу плазматических клеток, т.е. формированию антител. И если в ситуации, когда инсулины получали из поджелудочной железы животных, данный феномен можно еще было как-то объяснить (наличие чужеродного белка при любой высококачественной его очистке), то в случае получения данного препарата путем генной инженерии данный вопрос остается дискуссионным. Можно предположить, что сама последовательность аминокислот в двойной цепи инсулина на каком-то его отрезке при неизвестных обстоятельствах (предикторах) становится антигеном. Попытка изменить данную ситуацию в настоящее время не решена и требует дальнейшего изучения. В тоже время в последние годы ряд ученых и клиницистов обратили внимание на метформин, назначение которого таким больным способствовало «снятию агрессии» иммунной системы по отношению к вводимому инсулину.

В настоящее время представлено небольшое количество клинических наблюдений по сочетанному применению инсулина и метформина у больных СД 1 типа; при этом последний рассматривают как вспомогательную терапию. Т.е., данный вопрос находится на стадии изучения и формально применение метформина у больных СД 1 типа не рекомендуется.

В тоже время ученые Турции провели ретроспективное исследование, в котором изучили эффективность применения инсулина в комбинации с метформином у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в сравнение с монотерапией инсулином. Результаты этой работы были опубликованы 16 января 2018 г. в журнале «BMC Endocrine Disorders». Было показано, что дополнительное применение метформина по сравнению с монотерапией инсулином привело к более выраженному клиническому эффекту: отмечено снижение уровня глюкозы в крови, уменьшение проявлений отдельных компонентов метаболического синдрома, а так же снижение дозы инсулина через 1 год наблюдения. При этом было обращено внимание на то, что в группе пациентов с монотерапией инсулином потребовалось повышение

дозы препарата на момент окончания наблюдения. Данные наблюдения позволили прийти к заключению, что дополнительное применение метформина является более эффективным по сравнению с монотерапией инсулином. Однако необходимы более масштабные плацебо-контролируемые исследования для изучения более долгосрочных эффектов дополнительного приема метформина, особенно при неудовлетворительном гликемическом контроле.

Представляем клинический случай пациента с СД 1 типа и инсулинорезистентностью.

Больной М., 29 лет, впервые поступил в эндокринологическое отделение (метаболических расстройств) УНМК «Университетская клиника» ХНМУ 17.03.17 г. с жалобами на нестабильные цифры гликемии (от 3,5 ммоль/л до 26,7 ммоль/л), частые эпизоды гипогликемий (2-3 в неделю), набор веса до 10 кг за последние 3 месяца, учащенное мочеиспускание, снижение остроты зрения, судороги в икроножных мышцах в ночное время, сухость во рту, зуд кожных покровов.

Анамнез заболевания

Диагноз сахарный диабет был установлен в августе 2015 года (в 27 лет) в стадии декомпенсации заболевания с явлениями кетоацидоза. С момента манифестации СД - на инсулинотерапии. Наблюдается у эндокринолога по месту жительства. Назначенная заместительная терапия инсулинами фармасулин Н и фармасулин ННР в базис-болюсном режиме в суточной дозе 40 ед привела к нормализации гликемии и общего состояния больного. До февраля 2016 года заболевание протекало стабильно, без эпизодов кетоацидоза и гипогликемий. С февраля месяца общее состояние ухудшилось: цифры гликемии характеризовались ее подъемом до 19 ммоль/л, появились эпизоды гипогликемий. Коррекция инсулинотерапии имела нестойкий положительный эффект; отмечались колебания гликемии в диапазоне 3–27 ммоль/л. В связи с лабильным течением сахарного диабета с июня 2016 года пациент был переведен на другие виды инсулинов: инсуман

базал – утро 12-14 ед., вечер 12-14 ед., инсуман рапид – п/з 6-8 ед., п/о 8-10 ед., п/у 8-10 ед.; суточная доза – 46-56 ед.

В марте 2017 года был впервые госпитализирован в эндокринологическое отделение УНМК «УК» ХНМУ в связи с декомпенсацией сахарного диабета - кетоацидоз - (+++). При поступлении схема инсулинотерапии соответствовала: инсуман базал 26 ед. утром + инсуман рапид 18 ед. перед завтраком, инсуман рапид 20 ед. перед обедом и 20 ед. перед ужином; инсуман базал 26 ед. перед сном в 22.00. Суточная доза инсулина на момент поступления составила 110 ед/сут.

Анамнез жизни

Родился от первых родов нормально протекавшей беременности. Масса тела при рождении 3,4 кг; на грудном вскармливании находился до 8 месяцев. В детстве – простудные заболевания. Операций, травм не было. Наследственность по заболеваниям эндокринной системы не отягощена. Вредные привычки отрицает.

Данные осмотра и физикального исследования

Состояние средней тяжести. Рост - 172 см, вес - 71 кг. ИМТ=24 кг/м². Телосложение нормостеническое. Эмоциональная сфера - адекватный, спокойный. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, безболезненная. Перкуторно над легкими - легочной звук; аускультативно - везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца нормальной звучности, ритмичные. ЧСС – 77 уд/мин., АД 120/60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый, без отпечатков зубов. Живот мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул, диурез контролирует. Пульсация на периферических артериях стоп удовлетворительная. Вторичные половые признаки в норме.

Данные лабораторного и инструментального исследования

КАК: Нб - 134 г/л, Эр.- $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, ЦП- 0,9, Лейк.- $6,2 \cdot 10^9$ /л, Баз.- %, Эоз.- 1% П.- 4%, С-56%, Лимф.- 35%, М-4%, СОЭ-11 мм/ч

КАМ: плот. - 1017 кг/м^3 , белок - не найден, сахар - 111,21 ммоль/л, реакция на кетоновые тела резко положительная (++++), эпителий переходной - 1-2 экз. в п/зр, микроскопия – лейкоц. – 25-30 экз. в п/зр, эр - единичные в п/зр, слизь – увеличенное кол-во, бактерии - немного.

Биохимический анализ крови: общ. белок — 69,5; СРБ - отриц, общ. холестерин - 5,8 ммоль/л; β -липопротеиды- 60,0 ед; билирубин: общ.-10,94 ммоль/л; прямой – 2,49 ммоль/л; непрямой - 8,45 ммоль/л; тимоловая проба- 3,25 ед; мочевины крови - 4,9 ммоль/л; креатинин крови - 0,068 ммоль/л, АЛТ - 0,07 ммоль/л; АсАТ - 0,15 ммоль/л, мочевины к-та - 0,282 ммоль/л.

Гликемический профиль: 16,9 – 19,5 – 25,6 – 9,1 – 14,2 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин -14,2%.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС-73/мин, нормальное положение оси сердца. Нарушение внутрешелудочковой проводимости.

УЗИ сосудов нижних конечностей: диабетическая ангиопатия артерий нижних конечностей. Хроническая ишемия нижних конечностей I степени.

Консультация невролога: Дисметаболическая энцефалопатия с синдромом интракраниальной гипертензии, астеническим синдромом.

Консультация окулиста: Диабетическая ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз.

Консультация кардиолога: Дисметаболическая кардиомиопатия. Нарушение внутрешелудочковой проводимости. СН I ФК.

Клинический диагноз: Сахарный диабет, 1 тип, тяжелая форма, лабильное течение с частыми гипогликемическими состояниями, стадия декомпенсации и кетоацидоза. Генерализованная диабетическая микромакроангиопатия. Диабетическая ангиопатия артерий нижних конечностей. Хроническая ишемия нижних конечностей I степени. Дисметаболическая энцефалопатия с синдромом интракраниальной гипертензии, астеническим синдромом. Диабетическая ангиопатия сосудов

сетчатки обоих глаз. Дисметаболическая кардиомиопатия. Нарушение внутрежелудочковой проводимости. СН I ф.кл.

Обоснование терапии, обсуждение ее эффективности.

Учитывая, что на предложенных схемах терапии с использованием инсулинов (инсуман базал и инсуман рапид) невозможно было добиться компенсации углеводного обмена, пациенту были назначены: лантус - 16-18 ед. в 21.00 и эпайдра: п/з 6-8 ед., п/о 6-8 ед., п/у 6-8 ед. Суточная доза инсулина составила 36-42 ед. На фоне новой схемы пациент отмечал улучшение общего самочувствия и колебания сахара крови в пределах 6-10 ммоль/л.

Через 3 месяца после изменения инсулинотерапии, несмотря на соблюдение диеты, отсутствие нарушений режима инсулинотерапии и строгий самоконтроль, пациент стал отмечать дестабилизацию цифр гликемии (подъемы до 22 ммоль/л). Коррекция инсулинотерапии не имела положительного эффекта, в связи с чем, в октябре 2017 года повторно госпитализирован в эндокринологическое отделение УНМК «УК» ХНМУ. На момент поступления схема инсулинотерапии: лантус - 40 ед. в 21.00 и эпайдра: п/з 16-18 ед., п/о 16-18 ед., п/у 16-18 ед. (88-94 ед/сут).

При обследовании: гликемический профиль: 17,1 – 12,2 - 14,5 – 18,2 – 11,3 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин - 13,1%. В клиническом анализе мочи: кетоновые тела – реакция положительная (++++), глюкоза – 133,1 ммоль/л.

Учитывая неэффективность терапии с развитием декомпенсации заболевания, было принято решение добавить к инсулинотерапии препараты метформина в дозе 1500 мг/сутки. На данной схеме лечения в стационаре удалось достигнуть субкомпенсации углеводного обмена, потребность в инсулине снизилась до: лантус - 26 ед. в сутки, эпайдра: п/з - 8 ед., п/о - 10 ед., п/у - 8 ед. (всего 52 ед/сут.). Цифры гликемии колебались в пределах 8-10 ммоль/л (8,1 – 10,2 – 9,3 – 9,7 – 7,9 ммоль/л).

Дальнейшее наблюдение за данным пациентом показало

эффективность примененной схемы лечения. Так, на апрель 2018 года гликозилированный гемоглобин составил 7,4%, гликемический профиль: 7,2 – 8,1 – 9,0 – 7,7 – 8,2 ммоль/л.

Резюме. Развитие сахарного диабета 1 типа у молодого пациента без указаний на эндокринологическую наследственность и чаще всего предшествующую определенную ситуацию (стресс, вирусная инфекция, заболевания поджелудочной железы и др.) сразу приняло агрессивное течение, что проявилось развитием инсулинорезистентности. Изменение схем инсулинотерапии с первоначальным достижением клинического и лабораторного эффекта сохранялось в течение не более 3-4 месяцев, что указывало на аутоиммунный характер агрессии. Смена препаратов инсулинового ряда как по длительности, так и дозировке эффекта не давало. Дополнительно к инсулинотерапии был применен метформин в дозе 1500 мг, что позволило стабилизировать гликемический и глюкозурический профиль, а так же уменьшить суточную дозу инсулина.

По-видимому, возникновение СД произошло в иммунологически скомпроментированном организме, что не исключает в дальнейшем развитие других аутоиммунных заболеваний и состояний.

Приведенное наблюдение позволяет надеяться, что в случае инсулинорезистентности, проводимая инсулинотерапия может быть дополнена назначением метформина. Однако данное предположение требует дальнейших наблюдений.