

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИОФОРА В ЦЕЛЯХ КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*И.А. Валитова, С.В. Налёттов*

*Донецкий государственный медицинский университет*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, комбинированная фармакотерапия, сиофор.

В последние годы предметом активных исследований аспектов патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) является кластер метаболических нарушений, которые, возможно, отражают наиболее тонкие механизмы структурно-функциональной деградации сердца, а также других органов и систем на этапах клинически выраженной стадии ХСН [1, 2, 4, 6, 8]. Инсулинорезистентность (ИР) — одно из наиболее часто встречающихся метаболических нарушений при ХСН [1, 2, 10]. Она характеризуется снижением чувствительности тканей, в первую очередь скелетных мышц, к действию инсулина [11]. Результатом ИР становится сниженная утилизация глюкозы, которая проявляется в нарушении толерантности к нагрузке глюкозой (НТГ), а при декомпенсации — в развитии сахарного диабета 2 типа [6, 18]. Для ИР характерна также гиперинсулинемия (ГИ), которая может рассматриваться как реакция адаптации, призванная преодолеть тканевую нечувствительность к инсулину [6, 13]. ГИ с компенсаторным характером приводит ко многим отрицательным последствиям. В частности, к активации симпатoadrenalовой системы (САС) с повышением содержания в крови катехоламинов, ренина, ангиотензина II. Вследствие этого повышаются реабсорбция  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах, пролиферация гладкомышечных клеток в артериальных сосудах, а также наблюдается их спазмирование [5, 7, 15]. ГИ ведет к снижению активности фермента липопротеидлипазы, способствуя гипертриглицеридемии, повышению образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижению уровня холестерина в липопротеинах высокой плотности (ХСЛПВП) [3, 9, 12]. Нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку ГИ, способствуя отложению жировой ткани, обуславливает повышенный синтез в ней ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-1), тем

самым снижая фибринолиз и способствуя агрегации [6, 14, 18].

Таким образом, устранение ИР является важным аспектом преодоления системного дисметаболизма, присущего клинически выраженной ХСН. В этой связи представляется перспективным использование метформина (сиофор, "Берлин-Хеми"). Механизм действия сиофора связан с повышением сродства тканевых рецепторов к инсулину [3, 14, 17]. Точные механизмы этого явления не известны, однако установлено, что препарат улучшает инсулин-рецепторное взаимодействие путем активации процессов фосфорилирования  $\beta$ -субединицы инсулинового рецептора. Кроме того, под влиянием сиофора повышается активность фосфотидил-инозитол-3-киназы, влияющей на регуляцию функции глюкозных транспортеров. Под воздействием препарата активируются процессы транслокации глюкозных транспортеров GLUT-1 и GLUT-4, что сопровождается повышением транспорта глюкозы и ее утилизации в мышечных клетках и гепатоцитах [3, 7]. Сиофор усиливает транспорт глюкозы в адипоциты даже при незначительных концентрациях инсулина. Однако основное действие препарата проявляется на уровне мышечной ткани. Установлено, что у больных с ИР сиофор на 20—25% увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, а также активирует ее окисление и синтез гликогена в мышцах. Таким образом, основные эффекты сиофора реализуются на рецепторном и пострецепторном уровнях. Наконец сиофор замедляет всасывание глюкозы в тонкой кишке, что предупреждает чрезмерный подъем уровня глюкозы в крови после еды [7, 16].

Негативным моментом в механизме действия сиофора является незначительная стимуляция анаэробного гликолиза, что может способствовать накоплению молочной кислоты, т.е. развитию лактацидоза. В то же время отмечается, что лактаци-

доз обычно развивается при передозировке препарата в сочетании с большими дозами алкоголя [7]. Частота лактацидоза составляет в среднем 2,4 случая на 1 млн больных в год. В сущности, риск смерти в результате лактацидемической комы у больных, принимающих сиофор, сопоставим с таковым от гипогликемической комы у больных, лечащихся препаратами сульфонилмочевины [3, 7].

Цель работы — обосновать включение сиофора в схему терапии больных ХСН с ИР, а также разработать предложения по дозовому режиму препарата в данной клинической ситуации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 244 больных с ХСН различной этиологии. У 158 (67,6%) больных причиной ХСН стала ИБС (1-я группа), у 42 (17,9%) — АГ (2-я группа) и у 34 (14,5%) — дилатационная кардиомиопатия (3-я группа). Стадию ХСН определяли по классификации Стражеско—Василенко. У всех больных она соответствовала 1-ПА-ПБ стадиям. Первоначально у всех больных глюкозооксидазным методом определяли уровень глюкозы натощак в капиллярной крови (кровь из пальца). Если при двукратном измерении (через 2—3 сут) уровень глюкозы натощак был выше или равен 6,1 ммоль/л, подозревали сахарный диабет 2 типа (назначали консультацию эндокринолога). Если уровень глюкозы был меньше указанной величины, но выше 5,6 ммоль/л, проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе. Согласно рекомендации ВОЗ, его проводят следующим образом. После забора крови пациент натощак принимает перорально 75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды (пить в течение 5 мин). Кровь на определение уровня глюкозы берут через 1 и 2 ч после приема глюкозы. В норме через 1 ч после этого уровень глюкозы возрастает (иногда до 8,4 ммоль/л). Если через 2 ч он выше или равен 7,8 ммоль/л, то говорят о НТГ. В дальнейшем формировали группу больных, которым назначали сиофор для кор-

рекции ИР. В данную группу были включены больные моложе 60 лет, ХСН у которых не превышала I—IIА стадии. Всего сиофор получали 27 больных, из них 13 (48,1%) мужчин и 14 (51,9%) женщин. Препарат назначали в дозе 500 мг/сут, однократно (во время еды, запивая 200 мл воды). Сиофор включали в комбинированную терапию больных с ХСН на 90 дней. Комбинированная терапия больных с ХСН была представлена следующими группами препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные, сердечные гликозиды (дигоксин),  $\beta$ -адреноблокаторы, органические нитраты, антигипертензивные препараты различных групп в рекомендованных дозовых режимах.

Этим больным проводили клинические и лабораторные исследования в полном объеме. Кроме этого, до начала и после окончания лечения сиофором им дополнительно определяли гликемию натощак и постпрандиальную, а также общий холестерин (ОХС) в сыворотке крови по методу Илька, основанному на реакции Либерманна—Бурхардта; липопротеиды (высокой, низкой и очень низкой плотности — ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) определяли по методу Бурштейна (Т.Т. Березов, 1990).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования у 95 (38,9%) пациентов с ХСН выявлена ИР (табл. 1). С ХСН и установленной ИР мужчин было 44, что составило 37,3% от общего количества мужчин, принявших участие в исследовании, а также 51 женщина (40,5% от общего количества женщин). Статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ) между распространенностью ИР у мужчин и женщин, страдающих ХСН, не наблюдалось. Наиболее часто ИР отмечали у больных, причиной ХСН у которых явились ИБС и АГ, то есть в 1-й и 2-й группах (см. табл. 1).

Уровень гликемии натощак после курса лечения сиофором снизился на 15,9% ( $p < 0,05$ ), а через 2 ч после нагрузки глюкозой — на 8,1% ( $P > 0,05$ ; табл. 2).

Таблица 1. Распространенность инсулинорезистентности у больных с ХСН различной этиологии

Группа	Возраст, годы	Инсулинорезистентность			
		Мужчины		Женщины	
		абс.	%	абс.	%
1-я	<60	8	44,4	10	47,6
	>60	24	40,0	26	44,1
2-я	<60	3	37,5	3	50,0
	>60	6	42,7	7	50,0
3-я	<60	1	14,3	2	33,3
	>60	2	18,2	3	30,0
Всего		44	37,3	51	40,5

Это свидетельствует в пользу улучшения показателей углеводного обмена под влиянием сиофора у пациентов с ХСН различной этиологии, а также о тенденции к снижению НТГ, то есть уменьшению феномена ИР.

Исходные значения показателей липидного обмена указывают на изменения (гиперхолестерини гипертриглицеридемия), характерные для больных с нарушениями углеводного обмена, в частности при сахарном диабете (табл. 3). Это подтверждает, что не только сахарный диабет, но также ИР способствует развитию нарушений обмена липидов, которые ведут к прогрессированию атеросклеротического процесса. После курса лечения сиофором уровни ОХС и ТГ статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) снижались (табл. 3), что свидетельствует в пользу нормализации липидного обмена. До начала лечения сиофором у больных отмечалась дислипидотеидемия, для которой характерно увеличение содержания ХС в ЛПНП и ЛПОНП, а также уменьшение его содержания в ЛПВП. В процессе лечения сиофором отмечено устранение атерогенного сдвига — достоверное снижение ( $P < 0,05$ ) уровня ХС в ЛПНП и ЛПОНП (табл. 3), а также тенденция к увеличению содержания ХС в ЛПВП.

Можно думать, что нормализация липидного обмена и устранение атерогенного сдвига (устранение дислипидотеидемии) является следствием устранения феномена ИР.

Таблица 2. Динамика гликемии (ммоль/л) у больных с ХСН различной этиологии и установленной ИР, получавших сиофор

Показатель	Статистический	До лечения	После лечения
Гликемия натощак	М	5,98	5,03*
	Ме	5,80	4,90*
	$\sigma$	0,48	0,43
Гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой	М	7,96	7,32
	Ме	7,50	7,20
	$\sigma$	0,67	0,58

Примечание. М — среднее значение; Ме — медиана;  $\sigma$  — стандартное отклонение; \* —  $P < 0,05$  по сравнению с исходным показателем.

**ВЫВОД**

Включение сиофора в течение 90 дней в дозе 500 мг/сут в комбинированную фармакотерапию больных с ХСН, у которых установлена ИР, способствует нормализации углеводного обмена, уменьшению НТГ, а также устранению дислипидотеидемии.

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена у больных с ХСН различной этиологии с установленной ИР, получавших сиофор

Показатель	Статистический	До лечения	После лечения
Общий холестерин, ммоль/л	М	6,86	5,32*
	Ме	6,70	5,20*
	$\sigma$	0,95	0,78
Триглицериды, ммоль/л	М	3,62	2,87*
	Ме	3,10	2,70
	$\sigma$	0,35	0,23
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	М	0,85	0,98
	Ме	0,80	0,90
	$\sigma$	0,08	0,07
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	М	5,23	3,55*
	Ме	5,10	3,50*
	$\sigma$	0,51	0,28
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	М	1,37	0,89*
	Ме	1,00	0,80*
	$\sigma$	0,11	0,09

Примечание. М — среднее значение; Ме — медиана;  $\sigma$  — стандартное отклонение; \* —  $P < 0,05$  по сравнению с исходным показателем.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування та діагностика.— 2000.— № 2.— С. 7—13.
2. Воронков А. Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром // Укр. тер. журн.— 2001.— Т. 3, № 1.— С. 17—20.
3. Давыдов А.Л. Влияние метформина и манинила на показатели липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа // Пробл. эндокринологии.— 2000.— Т. 46, № 3.— С. 10—13.
4. Мамегов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.И. и др. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией // Кардиология.— 1997.— № 12.— С. 24—28.
5. Никуца Т.Д., Войтович Н.С., Кармазша О.М. Метформин і профілактика серцево-судинних захворювань при метаболічному синдромі // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 2.— С. 65—70.
6. Перова Н.В., Мамегов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром // Межд. мед. журн.— 1999.— № 2.— С. 21—24.
7. Серпснко О. О., Урбанович А.М. Метформин: нові можливості та перспективи в лікуванні хворих на цукровий діабет // Укр. мед. часопис.— 1998.— № 7.— С. 90—96.
8. Anker S.D., Rauchhaus M. Heart failure as a metabolic problem? // Eur. J. Heart Failure.— 1999.— N 1.— P. 127—131.
9. Chehade J.M. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus // Drugs.— 2000.— Vol. 60, N 1.— P. 95—113.
10. Clauser E., Leconte I., Auzan C. Molecular basis of insulin resistance // Hormone Recherche.— 1992.— Vol. 38.— P. 5—12.
11. Caro F.J. Insulin resistance in obese and nonobese man // J. Clin. Endocrinol. Metabol.— 1991.— N 12.— P. 691—695.
12. Hauner H. The impact of pharmacotherapy on weight management in type 2 diabetes // Int. J. Obesity.— 1999.— Vol. 23, Suppl. 7.— P. 12—17.
13. Laakso M. et al. Insulin resistance syndrom in Finland // Cardiovascular risk factors.— 1993.— N 3.— P. 2—5.
14. Natrass M. The theory of heating Type II diabetes // Int. J. Obesity.— 2000.— Vol. 24, Suppl. 3.— P. 12—17.
15. Nilsson P., Endre Th. Metabolic risk factors in treated hypertensives // Diabetologia.— 1998.— N 12.— P. 20—23.
16. Prisant M.L. Hypertension management in diabetes mellitus // Cardiol. Rev.— 2000.— Vol. 17, N 4.— P. 26—33.
17. Rendett M.S. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus // Ann. Pharmacother.— 2000.— Vol. 34, N 7—8.— P. 878—895.
18. Sowers J.R. Common pathophysiological issues in diabetes and cardiovascular disease // Cardiol. Rev.— 2000.— Vol. 17, N 4.— P. 13—23.

**ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СІОФОРА  
З МЕТОЮ КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ  
У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

**І.А. Валітова, С.В. Нальотов**

У статті подано дані про поширення інсулінорезистентності у хворих з хронічною серцевою недостатністю, а також доведено, що сіофор у дозі 500 мг на добу протягом 90 діб сприяє нормалізації вуглеводного обміну, зменшенню виявів порушеної толерантності до глюкози та зникненню дисліпопротеїдемії.

**EXPERIENCE OF USING OF SIOFOR  
WITH THE PURPOSE OF INSULIN-RESISTANCE CORRECTION  
AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

**L.A. Valitova, S.V. Nalyotov**

In the article own data on insulin-resistance prevalence in patients with chronic heart failure are presented, also is shown, that inclusion of siofor in a doze of 500 mg/day in the pharmacotherapy during 90 days promoted the normalization of carbohydrate exchange, reduction of the manifestations of glucose-tolerance disturbances and elimination of dislipoproteinemia.