



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.127:616.153.455-008.64-085

Мирзарахимова Зулфия Хусанходжаева,

Врач эндокринолог РСНПМЦК,

Ташкент, Узбекистан

Рахимова Гульнора Нишановна

д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии Таш ИУВ,

Ташкент, Узбекистан

Муллабаева Гузаль Учкуновна

д.м.н., к.и.х. лаборатории аритмии РСНПМЦК

Ташкент, Узбекистан

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ АДЕКВАТНОЙ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

For citation: Mirzarakhimova Z.Kh., Rakhimova G.N., Mullabaeva G.U. Possibilities of electric myocardial instability correction using adequate hypoglycemic therapy. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol.3, issue 1, pp.67-71



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-3-14>

АННОТАЦИЯ

В настоящей статье мы осветили собственные результаты по применению базального инсулина деглудек в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у больных с СД 2 типа при использовании длительного мониторингирования ЭКГ и гликемии FreeStyle Libre. У нашего пациента, при благополучном показателе гликированного гемоглобина, по данным CGM наблюдались частые эпизоды гипогликемии, которые ассоциировались с пароксизмами фибрилляции предсердий. Такая ситуация свидетельствовала в пользу решения вопроса о пересмотре проводимой терапии. Так, мы заменили базальный инсулин Гларгин на инсулин более нового поколения Деглудек, который оказывает более выраженное влияние на вариабельность гликемии, следовательно, его эффект более предсказуем. В настоящее время появились убедительные доказательства влияния гипогликемии на развитие электрической нестабильности миокарда с возникновением фатальных аритмий. Использование систем синхронного длительного мониторингирования гликемии и сердечного ритма позволит более точно зафиксировать эпизоды гипогликемии и скорректировать инсулинотерапию, тем самым снизить риск развития аритмий.

Ключевые слова: гипогликемическая терапия, сахарный диабет, гликированный гемоглобин, фибрилляция предсердий.

Mirzarakhimova Zulfia Khusankhodzhaeva,

Endocrinology RSSPMCC, Tashkent, Uzbekistan

Rakhimova Gulnora Nishanovna

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of

Endocrinology, TashIATD, Tashkent, Uzbekistan

Mullabaeva Guzal Uchkunovna

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher arrhythmia

laboratory, RSSPMCC, Tashkent, Uzbekistan

POSSIBILITIES OF ELECTRIC MYOCARDIAL INSTABILITY CORRECTION USING ADEQUATE HYPOGLYCEMIC THERAPY

ANNOTATION

In this article, we have highlighted our own results on the use of basal insulin Degludec in combination with other antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes using long-term ECG monitoring and FreeStyle Libre glycemia. In our patient, with a favorable glycated hemoglobin level, according to the CGM, frequent episodes of hypoglycemia were observed, which were associated with paroxysms of atrial fibrillation. This situation testified in favor of resolving the issue of revising the therapy. Thus, we have replaced the basal insulin Glargine with the newer generation insulin Degludec, which has a more pronounced effect on glycemic variability, therefore, its effect is more predictable. Currently, there is convincing evidence of the effect of hypoglycemia on the development of electrical instability of the myocardium with the occurrence of fatal arrhythmias. The use of systems for synchronous long-term monitoring of glycemia and heart rate will allow more accurate recording of episodes of hypoglycemia and correction of insulin therapy, thereby reducing the risk of arrhythmias.

Keywords: hypoglycemic therapy, diabetes mellitus, glycated hemoglobin, atrial fibrillation.

Mirzaraximova Zulfiya Xusanxo'jaeva,
RIKIATM endokrinologiya, Toshkent, O'zbekiston
Rahimova Gulnora Nishanovna
t.f.d, ToshVMOI endokrinologiya kafedrasini mudiri,
Toshkent, O'zbekiston
Mullabaeva Guzali Uchqunovna
t.f.d., RIKIATM aritmiya laboratoriyasi k.i.x.
Toshkent, O'zbekiston

АДЕКВАТ ГИПОГЛИКЕМИК ТЕРАПИЯ ИМКОНИАТЛАРИ ЙОРДАМИДА ЭЛЕКТРИК БЕҚАРОР МИОКАРД КОРРЕКСИЯСИ

АННОТАЦИЯ

Ushbu maqolada biz uzoq muddatli EKG monitoringi va FreeStyle Libre yordamida qandli diabet bilan og'rig'an bemorlarda bazal insulin Degludekni boshqa antigiperglikemik dorilar bilan birgalikda qo'llash bo'yicha o'z natijalarimizni yoritdik. Glikirlangan gemoglobin darajasi yaxshi bo'lgan bemorimizda CGM ma'lumotlariga ko'ra bo'lmachalar fibrillatsiyaning paroksizmalari bilan bog'liq bo'lgan gipoglikemiyaning tez-tez epizodlari kuzatildi. Ushbu holat terapiyani qayta ko'rib chiqish masalasini hal qilish foydasiga guvohlik berdi. Shunday qilib, biz Glargin bazal insulinini yangi avlod Degludek insulinini bilan almashtirdik, bu esa glyukemik o'zgaruvchanlikka aniqroq ta'sir qiladi, shuning uchun uning ta'siri oldindan taxmin qilinadi. Hozirgi vaqtda o'limga olib keladigan aritmiyalar paydo bo'lishi bilan miyokardning elektr beqarorligini rivojlanishiga gipoglikemiya ta'sirining ishonchli dalillari mavjud. Glikemiya va yurak urish tezligini sinxron ravishda uzoq muddatli kuzatish tizimlaridan foydalanish gipoglikemiya epizodlarini aniqroq qayd etish va insulin terapiyasini to'g'rilashga imkon beradi va shu bilan aritmiya xavfini kamaytiradi.

Kalit so'zlar: gipoglikemik terapiya, qandli diabet, glikirlangan gemoglobin, bo'lmachalar fibrillatsiyasi.

Сахарный диабет — один из самых мощных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У 50% больных с сахарным диабетом (СД) 1 типа и у 80% людей с СД 2 типа регистрируется ранняя инвалидизация и преждевременный летальный исход в связи сердечно-сосудистыми осложнениями. Несмотря на достижения медицинской науки в направлении ранней диагностики и лечения больных с СД, существует множество проблем, которые предстоит решать для улучшения прогноза и качества жизни больных с СД и сопутствующими ССЗ.

Необходимо отметить, что инсулинотерапия по-прежнему остается наиболее эффективным вариантом терапии СД 2 типа и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым методом лечения СД 1 типа [1].

Но гипогликемия и увеличение веса — наиболее значимые неблагоприятные эффекты инсулинотерапии, а также сложность используемого режима и необходимость постоянной адаптации образа жизни к лечению являются основными ограничениями инсулинотерапии [2].

В исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT была показана опасность гипогликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии у пациентов с СД2 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

В 90-х годах прошлого века на основании анализа случаев внезапной смерти пациентов с СД 1 типа, был предложен синдром «dead in the bed», где основной причиной летального исхода была названа гипогликемия [4], а патогенетическим звеном — развитие так называемого «нарушения автономной регуляции, связанного с гипогликемией» (НАРСГ).

В современных исследованиях с параллельным использованием длительного мониторингирования гликемии CGM и длительного мониторингирования ЭКГ было показано удлинение интервала QT, возникновение эктопических ритмов, снижение вариабельности ритма сердца при эпизодах гипогликемии. Эти результаты накладывают определенные условия для инсулинотерапии. Благодаря разработке базальных аналогов инсулина (гларгин, детемир) современная эндокринология встала на путь решения сразу нескольких важных задач: снижение риска гипогликемий, удобство введения из за

продолжительности действия. В этой связи, представляют интерес данные по новым базальным инсулинам, одним из последних представителей которых является инсулин деглудек, эффективность и безопасность которого были широко изучены в программе клинических исследований BEGIN™ (9 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований 3а фазы длительностью 26–52 недели с участием около 9000 пациентов с СД1 и СД2, как получавших, так и не получавших ранее инсулинотерапию) [5]. Использование только базального инсулина как деглудек, так и гларгин при СД2, а также при использовании в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) очень редко были причиной развития тяжелых гипогликемических состояний (не более чем у 2% пациентов) [6].

В настоящей статье мы осветили собственные результаты по применению базального инсулина деглудек в комбинации с другими сахароснижающими препаратами у больных с СД 2 типа при использовании длительного мониторингирования ЭКГ и гликемии FreeStyle Libre.

Клинический случай 1.

Больной М. 54 лет. Предъявляет жалобы на общую слабость и периодические приступы сердцебиения. Из анамнеза: в течение 15 лет страдает СД 2 типа. Стаж по ИБС составляет 6 лет, по гипертонической болезни (ГБ) 10 лет.

В течение последнего года выявлены пароксизмы фибрилляции предсердий, кратковременные, купирующиеся самостоятельно. ИМТ 38,8 кг/м². Получает ситаглиптин/метформин в суточной дозе 100/1000 мг, инсулин гларгин в 8 утра 40 единиц, бисопролол 2,5 мг в сутки, аспирин 75 мг, вальсартан 80 мг и розувастатин 10 мг в сутки. Лабораторные данные: гликированный гемоглобин — 6,7%, глюкоза натощак венозная 6,2 ммоль/л, креатинин — 127 мкмоль/л (СКФ — 41,5 мл/мин), мочевины — 8,0 ммоль/л, микроальбуминурия — 336 мг/л, общий холестерин — 145 мг/дл, триглицериды — 180 мг/дл, ЛПНП — 81 мг/дл, ЛПВП — 28 мг/дл.

Оценка гликемии с помощью CGM показала, что на указанной терапии у пациента за время наблюдения наблюдались 12 эпизодов гипогликемий со средней длительностью 130 минут.

13 октября 2018 - 26 октября 2018 (14 дней)

Глюкоза

Оценка A1c **5,5 %** или **37 mmol/mol**

СРЕДН. УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ	6,2 mmol/L
% выше целевого диапазона	12 %
% в пределах целевого диапазона	81 %
% ниже целевого диапазона	7 %
ГИПОГЛИКЕМИЧ. ЯВЛЕНИЯ	12
Средняя длит.	130 Мин

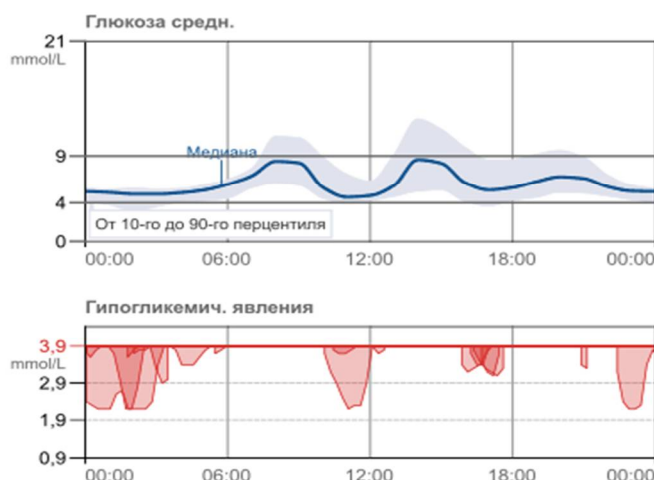


Рис.1 Гликемический профиль по данным CGM исходно.

Таблица1.

Гликемический профиль, оцененный глюкометром Contour Plus от 13/10/2018							
Время	06-30	08-40	через 2	14-00	через час	20-00	21-00
		часа п/е		п/е			
Показатели	6.4	10.9		11.3		6.8	3.9

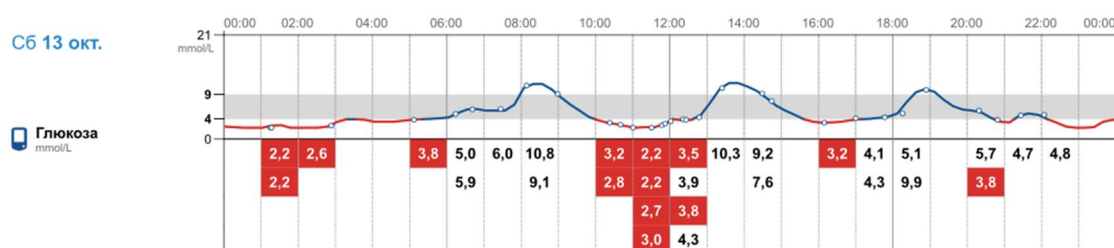


Рис.2. Гликемический профиль, оцененный CGM от 13/10/2018

Как показал сравнительный анализ гликемического профиля по данным самостоятельного мониторинга и CGM, практически все 14 эпизодов гипогликемии были не распознаны.

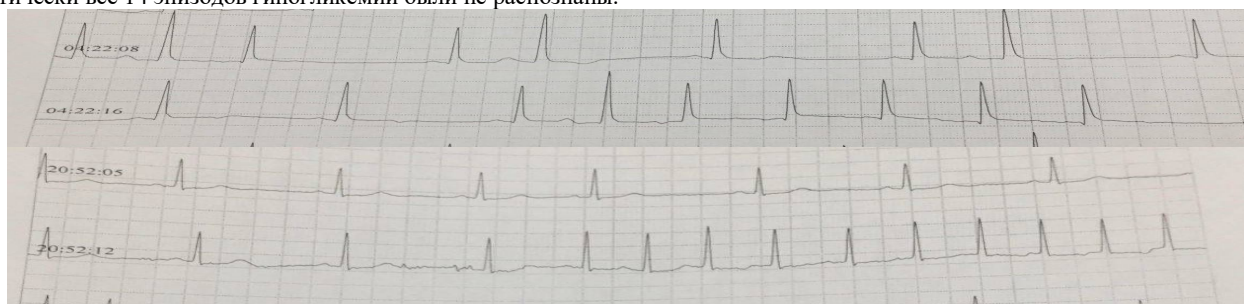


Рис.3. Фибрилляция предсердий, наблюдавшаяся в период гипогликемии.

Параллельное мониторирование ЭКГ показало, что гипогликемия ассоциировалась с развитием пароксизма ФП.

Высокая вариабельность гликемии, частые эпизоды гипогликемии и при этом недостаточная компенсация состояния на инсулине гларгин явилось для нас показанием для замены его на деглудек. При этом при переводе на инсулин деглудек от исходной дозы гларгина мы вычли 10%, таким образом доза деглудека составила 36 ЕД.

У пациента имеется постпрандиальная гликемия, тогда как базальный инсулин действует преимущественно на гликемию натощак, следовательно, для компенсации данного состояния нам потребовалась комбинация инсулина с препаратов

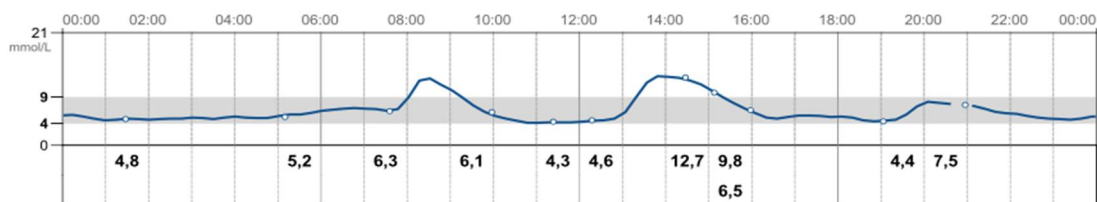
инкретиновым механизмом. В исследовании BEGIN подгруппа с добавлением к деглудеку агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида способствовало интенсификации снижения гликированного гемоглобина, а также веса пациентов [7].

В нашем случае, комбинация инсулина деглудек и лираглутида (Виктоза) в дозе 0,6 мг способствовало полному нивелированию эпизодов гипогликемии, что наглядно видно по данным CGM.

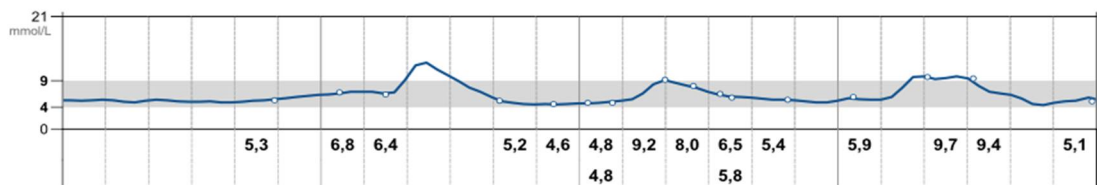
Также необходимо отметить, что пациент отмечал исчезновение симптомов аритмии, что было подтверждено данными мониторинга ЭКГ.

13 октября 2018 - 26 октября 2018 (14 дней)

Пн 22 окт.

Глюкоза
mmol/L

Вт 23 окт.

Глюкоза
mmol/L

Ср 24 окт.

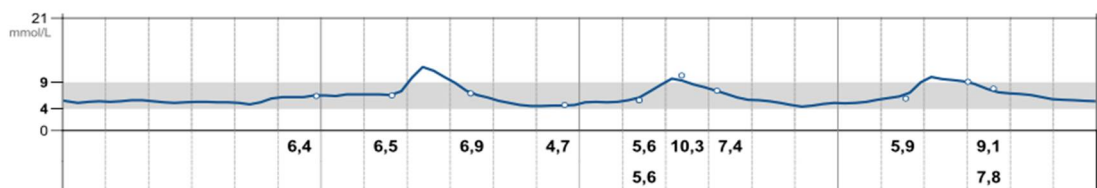
Глюкоза
mmol/L

Рис. 4. Гликемический профиль по данным CGM на фоне инсулина Деглудек и Лираглутида. 5-6-7 сутки.

В рекомендациях Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee указывается о необходимости титровать дозу инсулина деглудек 1 раз в неделю на основании 2-3х предыдущих измерений ГПН. Через 7 мес нам удалось

удерживать адекватный контроль гликемии на дозе инсулина деглудек до 12 ед, а доза лираглутида была оттитрована до 1,2 мг.

15 июня 2019 - 21 июня 2019 (7 дней)

Глюкоза

Оценка A1c 6,3 % или 45 mmol/mol

СРЕДН. УРОВЕНЬ
ГЛЮКОЗЫ

7,4 mmol/L

% выше целевого
диапазона

4 %

% в пределах целевого
диапазона

96 %

% ниже целевого
диапазона

0 %

ГИПОГЛИКЕМИЧ.
ЯВЛЕНИЯ

0

Средняя длит.

0 Мин

Глюкоза средн.



Гипогликемич. явления

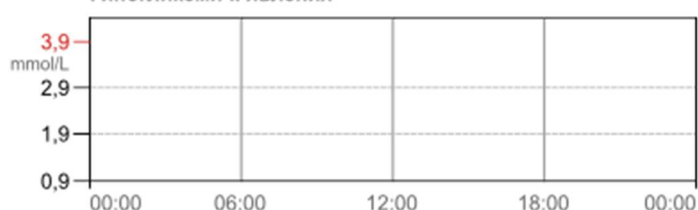


Рис. 5. Гликемический профиль по данным CGM на фоне инсулина Деглудек и Лираглутида на 7 мес наблюдения.

Как видно из приведенных данных, в 96% временного интервала гликированный гемоглобин находился в пределах целевого диапазона при полном отсутствии случаев гипогликемии.

Также необходимо отметить, что отмечалось улучшение фильтрационной способности почек с возрастанием СКФ от 55,2 до 73,7 мл/мин и снижением ИМТ с 38,8 до 33,6 кг/м².

Резюмируя вышесказанное, хочется отметить, что, к сожалению, существующая инертность в ведении больных с СД,

может в будущем привести к декомпенсации гликемического контроля и развитию и прогрессированию сосудистых осложнений, что мы и наблюдали у данного пациента в виде нефропатии, ИБС. Инсулинотерапия, обеспечивая лучший гликемический контроль, увеличивая количество эндогенного инсулина, тем не менее, имеет свои недостатки – риск гипогликемии, которая чревата такими осложнениями как фатальная аритмия. Также надо сказать, что через год от начала терапии, лишь у половины больных удастся достигнуть целевого

уровня гликированного гемоглобина [8]. У нашего пациента, судя по уровню гликированного гемоглобина, ситуация казалась контролируемой. Но даже в таком случае, следует критически относиться к полученным значениям. Так, в последние годы позиция гликированного гемоглобина подвергается сомнению и появляется все больше доказательств в пользу оценки таких показателей, получаемых при длительном мониторинге, как частота эпизодов гипогликемии, вариабельность гликемии. Так, у нашего пациента, при благополучном показателе гликированного гемоглобина, по данным CGM наблюдались частые эпизоды гипогликемии, которые ассоциировались с пароксизмами фибрилляции предсердий. Такая ситуация свидетельствовала в пользу решения вопроса о пересмотре проводимой терапии. Так, мы заменили базальный инсулин Гларгин на инсулин более нового поколения деглудек, который оказывает более выраженное влияние на вариабельность гликемии, следовательно, его эффект более предсказуем. Всем известно, что относительный вклад уровня глюкозы крови натощак и после приема пищи варьирует при различных значениях HbA_{1c}. При умеренном повышении уровня HbA_{1c} больший вклад вносит постприандиальная гликемия [9]. Скорость опорожнения желудка и гормональный ответ островковых клеток на прием пищи являются основными механизмами, регулирующими уровень постприандиальной гликемии. В данном

случае, препараты с инкретиновым эффектом, оказывая влияние на опорожнение желудка, способствуют снижению ее уровня. Увеличение веса на фоне инсулинотерапии, способствует нарастанию сердечно-сосудистого риска. Терапия, основанная на инкретиновом эффекте, минимизируя риск развития гипогликемий, предупреждает увеличение массы тела [10], что и побудило нас выбрать в качестве второго препарата к инсулину деглудек у больного с ожирением препарата агПП-1Р, лираглутида.

Отдельно хотелось бы остановиться о влиянии лираглутида на функцию почек, которые поражаются чаще всего при СД. На основании результатов исследований с участием больных с легким или умеренным поражением почек, где лираглутид не оказывал отрицательного влияния, он был рекомендован пациентам с нефропатией легкой степени [11].

Заключение:

В настоящее время появились убедительные доказательства влияния гипогликемии на развитие электрической нестабильности миокарда с возникновением фатальных аритмий. Использование систем синхронного длительного мониторингирования гликемии и сердечного ритма позволит более точно зафиксировать эпизоды гипогликемии и скорректировать инсулинотерапию, тем самым снизить риск развития аритмий.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193–203 DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>
2. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetic Medicine*. 2012;29(5):682–689
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–2559. Epub 2008 Jun 6.
4. Campbell IW. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):3–4. 12. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):49–5
5. Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-Volume Insulin Degludec 200 Units/ mL Once Daily Improves Glycemic Control Similarly to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536–2542. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2329>
6. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2464–2471. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1205>
7. FAS, full analysis set; NAS, non-randomized analysis set; LOCF, last observation carried forward IAsp, insulin aspart; IDeg, insulin degludec; LIRA, liraglutide Comparisons: Estimates adjusted for multiple covariates Mathieu C et al. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16:636–644.
8. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716–1730. doi: 10.1056/NEJMoa075392
9. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2508–2514. doi: 10.2337/dc11-0632
10. Ahren B. Beta- and alpha-cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance: outcome of a 12-year prospective study in postmenopausal Caucasian women. *Diabetes*. 2009;58(3):726–731. doi: 10.2337/db08-1158
11. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 (vol 33, pg S11, 2010). *Diabetes care*. 2010;33(3):692–692.