



Оптимизация антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек

Сазонова Е.Г.,
врач 10-й городской поликлиники, Минск



Мохорт Т.В.,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
Белорусского государственного медицинского университета

Sazonova E.G., Mokhort T.V.
10th Minsk City Polyclinic, Belarus
Belarusian State Medical University, Minsk

Optimization of antihyperglycemic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease

Резюме. Управление сахарным диабетом (СД) является сложной задачей для пациентов с коморбидной хронической болезнью почек (ХБП). Диабетическая нефропатия – самая частая причина терминальной стадии ХБП в мире, а уремия и диализ могут осложнить гликемический контроль, воздействуя на секрецию, клиренс и чувствительность периферических тканей к инсулину. В статье освещаются основные параметры, необходимые для подбора оптимальной антигипергликемической терапии, и те изменения, которым они подвергаются вследствие наличия нарушений почечной функции. Кроме того, детально изложены особенности проведения антигипергликемической терапии при СД, коморбидном с различными стадиями ХБП, в том числе у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет, антигипергликемическая терапия, хроническая болезнь почек.
Summary. Diabetes is challenging to manage in patients who have chronic kidney disease (CKD). Diabetic nephropathy is the most common cause for chronic renal failure. CKD is associated with miscellaneous alterations in carbohydrate and insulin metabolism. This article represents all the parameters, which are important for glycemic control and describes its changes when renal function is significantly impaired. Additionally, we offer a detailed review of the relevant findings related to oral antidiabetic therapy and insulin therapy in diabetic patients with different stages of CKD and in patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis.

Keywords: diabetes mellitus, antihyperglycemic therapy, chronic kidney disease.

Сахарный диабет (СД) является самой частой причиной терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) в мире, достигая 44,2% по данным USRDS 2012 Annual Data Report, а ранние проявления нарушений почечной функции в виде микроальбуминурии выявляются у 36% больных СД [1]. Известно, что около 30% пациентов с СД 1-го типа и 10–40% с СД 2-го типа страдают ХБП от умеренно выраженной до терминальной стадии почечной недостаточности [2]. Кроме того, рост распространенности СД ассоциирован с необходимостью ведения пациентов с коморбидной патологией почек, сопровождающейся нарушением их функции. Адекватный контроль гликемии является фактором, определяющим позитивный прогноз не только на ранних стадиях диабетической нефропатии (ДН), но и при терминальной стадии ХБП и проведении почечно-заместительной терапии (ПЗТ) [3]. Це-

левые уровни гликемического контроля являются спорными при развитии ДН и проведении ПЗТ и различаются в зависимости от типа СД [4–6].

Приведенные факты определяют актуальность проблемы выбора антигипергликемической (АнГ) терапии при СД на различных стадиях ХБП.

Поскольку почки являются одним из органов-мишеней для инсулина, а также органом, экскрегирующим метаболиты лекарственных препаратов, ХБП ассоциирована с изменениями метаболизма углеводов и инсулина [7]. Общеизвестно, что у пациентов с ХБП терапевтические возможности ограничены вследствие аккумуляции некоторых пероральных АнГ средств и/или их метаболитов в условиях сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что необходимо учитывать при выборе метода терапии [8, 9]. С другой стороны, выбор конкретного АнГ препарата определяется наличием инсули-

новой недостаточности и выраженностью инсулинорезистентности [10].

Показатели, которые необходимо учитывать при подборе АнГ терапии при СД и коморбидной ХБП

У пациентов с СД и коморбидной ХБП при подборе оптимальной АнГ важно учитывать изменения, происходящие в метаболизме инсулина и глюкозы, уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в условиях снижения СКФ.

Метаболизм инсулина при ХБП. У здорового человека 75% секретлируемого поджелудочной железой инсулина метаболизируется во время его первого пассажа через печень, остальные 25% приходятся на почки [10, 11]. При СД с абсолютным дефицитом инсулина и заместительной подкожной инсулинотерапией (ИТ), почки играют более значимую роль в связи с ограничением первого пассажа

через печень [8]. Из общего почечного клиренса около 60% приходится на клубочковую фильтрацию и около 40% – на канальцевую секрецию (см. рисунок).

В итоге менее 1% фильтрующегося инсулина появляется в конечной моче [12, 13]. С началом нарушений функции почек клиренс инсулина не изменяется значительно, благодаря его компенсаторному обратному захвату из перитубулярных сосудов. Но при снижении СКФ менее 20–30 мл/мин/1,73 м², клиренс инсулина резко снижается, время полувыведения возрастает, что может быть обусловлено наличием метаболического ацидоза, избыточной продукцией паратиринина, повышением внутриклеточной концентрации кальция, снижением внутриклеточной концентрации АТФ и Na-K-АТФазы, которые принимают активное участие в деятельности β-клеток поджелудочной железы. Перечисленные факторы диктуют необходимость снижения доз инсулина, изменения режима дозирования вплоть до отмены ИТ у некоторых пациентов с СД 2-го типа [14, 15]. У больных со значительно выраженным нарушением почечной функции базальные уровни в плазме инсулина, проинсулина и С-пептида повышены, а почечный клиренс С-пептида значительно выше, чем у инсулина, и, таким образом, использование С-пептида как показателя инсулиновой секреции недостоверно [12, 13].

Дополнительными факторами, которые могут оказывать влияние на снижение потребности в экзогенном инсулине у пациентов с СД и терминальной стадией ХБП, являются замедление интенсивности процессов почечного глюконеогенеза, истощение и потеря веса, индуцированные накоплением в организме уремических токсинов [16]. В терминальной стадии ХБП уремия, метаболический ацидоз, недостаток 1,25-дигидроксистероидов витамина D, вторичный гиперпаратиреоз, анемия и, как следствие, снижение оксигенации тканей, воздействуют на секрецию, клиренс и чувствительность периферических тканей к инсулину [17, 18]. Механизм данных нарушений пока точно не известен. Есть мнение, что это может быть связано с нарушением внутриклеточного метаболизма глюкозы и регуляции утилизации глюкозы периферическими тканями.

Колебания уровня глюкозы. У пациентов с СД на терминальной стадии ХБП уремия и диализ могут осложнить гликемический контроль, вызывая непредсказуемые колебания уровня глюкозы в плазме, основанные на изменениях се-

креции, клиренса и чувствительности периферических тканей к инсулину, которые усугубляются при проведении ПЗТ [13, 14]. Фактором, влияющим на контроль гликемии является концентрация декстрозы в диализатных растворах: использование диализатных растворов с низкой концентрацией декстрозы может быть ассоциировано с гипогликемическими эпизодами, а диализаты с повышенным уровнем декстрозы, которые используются для перитонеального диализа, увеличивая ультрафильтрацию, могут индуцировать гипергликемию [19, 20]. По результатам исследования E. Sobngwi et al. (2010) было определено, что во время проведения процедуры гемодиализа могут наблюдаться гипогликемические эпизоды, а в день после проведения диализа может нарастать гипергликемия, что обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью иммунореактивного инсулина. Перечисленные факты необходимо учитывать при использовании инъекционной ИТ в дни проведения процедур ПЗТ [22].

Кроме того, при терминальной стадии ХБП и ПЗТ изменяются фармакокинетика и фармакодинамика гипогликемизирующего лекарственного средства, что приводит к значительным колебаниям уровня глюкозы и возрастанию риска гипогликемических эпизодов.

Изменения уровня HbA_{1c}. Самостоятельный мониторинг уровня глюкозы крови и измерение концентрации HbA_{1c} – «золотой стандарт» в мониторинге СД без нарушения функции почек. Однако у пациентов с СД и коморбидной ХБП повышенный уровень азота мочевины приводит к образованию карбамиллированного гемоглобина, который неотличим от HbA_{1c} при использовании стандартных анализаторов, и может вызывать ложно увеличенный результат его измерения.

Такие факторы, как снижение времени жизни эритроцитов, недостаток железа, применение эритропоэтинстимулирующих агентов, также могут искажать результаты гликемического контроля. При проведении исследований было отмечено, что гликированный фруктозамин и гликированный альбумин являются более надежными индикаторами контроля глюкозы, нежели уровень HbA_{1c} [18]. Однако в широкой клинической практике это пока не нашло должного применения.



В современных клинических рекомендациях 2012 National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative нет четкого определенного целевого уровня HbA_{1c} для пациентов с СД и ХБП 5-й ст., но уровень >7% может считаться оптимальным для пациентов с сопутствующей патологией и высоким риском гипогликемических состояний [23].

Применение АНГ средств у пациентов с ХБП

АНГ, используемые для лечения СД 2-го типа, включают секреттаги (препараты сульфонилмочевины и меглитиниды), метформин, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 (И-ДПП4), аналоги глюкагонподобного пептида 1, препараты инсулина. В лечении СД с коморбидной ХБП преобладает ИТ, так как большинство пероральных АНГ средств запрещены или не рекомендуются для приема пациентами на 5-й ст. ХБП и у лиц на ПЗТ.

Бигуаниды (метформин). Метформин, действие которого направлено на снижение уровня глюкозы путем активации глюконеогенеза в печени и усиление поглощения глюкозы мышечными клетками, элиминируется преимущественно почками в неизменном виде. Применение его ограничено у пациентов со снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин, сердечной недостаточностью в связи с возрастанием риска развития лактатацидоза (табл. 1).

Для улучшения контроля гликемии Американская диабетическая ассоциация и Европейская ассоциация по изучению диабета рекомендуют начальную терапию метформином для всех пациентов с СД 2-го типа, за исключением случаев наличия противопоказаний или индивидуальной непереносимости [24]. Рекомендации NICE определяют возможным применением метформина у лиц с клиренсом

Таблица 1 Рекомендации по использованию метформина при ХБП

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Действие
≥60	Нет ренальных противопоказаний для использования метформина. Ежегодный мониторинг функции почек
<60 – ≥45	Продолжение использования. Мониторинг каждые 3–6 месяцев
<45 – ≥30	Ограничения использования. Использование сниженных доз (снизить дозу на 50%, или половина максимальной дозы). Частый мониторинг (каждые 3 месяца). Не инициировать лечение метформином
<30	Прекращение использования

креатинина >30 мл/мин, требуя снижения дозы при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² при тщательном мониторинге функции почек, уровня глюкозы крови и коррекции дозы [25]. FDA основывает свои рекомендации исключительно на концентрации креатинина: противопоказанием к использованию метформина является увеличение сывороточного креатинина >1,5 мг/дл у мужчин и >1,4 мг/дл у женщин.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ). ПСМ, механизм действия которых основан на их способности стимулировать β-клетки и увеличивать эндогенную секрецию инсулина, связываются с белками плазмы, в частности с альбумином, но

Таблица 2 Использование оральных АНГ препаратов при ХБП

Агент	СКФ >60	СКФ 50–30	СКФ <30	ПЗТ	Примечание
ПСМ					
Глибенкламид	Противопоказан при ХБП			Избегать применения	Риски гипогликемий из-за взаимодействия при совместном приеме с сульфаниламидами, антагонистами витамина К, β-блокаторами, салицилатами, фибратами и др.
Гликлазид	50% стандартной дозировки				
Глимеперид	50% стандартной дозировки				
Гликвидон	Да				
Глибурид	Без коррекции дозы	Возможно при СКФ >50	Противопоказан		
Меглитиниды					
Репаглинид	0,5–4,0 мг			Да. Прием начинать с минимальной дозы (0,5 мг)	Риск гипогликемий при совместном приеме с гемфиброзилом
Натеглинид	Прием начинать с минимальной дозы 60–180 мг 3 раза в сутки			Противопоказан	Цитохром Р450-зависим. Осторожно при совместном приеме с амиодароном, варфарином
ТЗД					
Пиоглитазон	15–45 мг/сут			15–45 мг/сут	С осторожностью у пациентов, склонных к образованию отеков, ХСН III и IV ст. по NYHA, возраст старше 70 лет
Ингибиторы α-глюкозидазы					
Акарбоза	150–600 мг/сут	150–600 мг/сут	Противопоказан при СКФ <25	Противопоказан	Слабый АНГ эффект
Миглитол	25–300 мг/сут	25–300 мг/сут	Противопоказан		
Миметики рецептора ГПП-1					
Экзенатид	5–10 мкг 2 раза в сутки	5 мкг 2 раза в сутки	Противопоказан	Противопоказан	Опыт ограничен
Лираглутид	0,6–1,8 мг/сут	Противопоказан	Противопоказан		
И-ДПП4					
Ситаглиптин	100 мг/сут	50 мг/сут	25 мг/сут	25 мг/сут	Противопоказаны при выраженной печеночной недостаточности
Саксаглиптин	5 мг/сут		2,5 мг/сут	2,5 мг/сут	
Вилдаглиптин	50–100 мг/сут		50 мг/сут	50 мг/сут	
Линаглиптин	5 мг/сут			5 мг/сут	

Таблица 3 Препараты инсулина: использование при ХБП

Препарат	Начало действия	Пик действия	Длительность действия	Дозирование	
Короткого действия					
Простой инсулин	30–60 мин	2–3 ч	8–10 ч	Снизить дозу на 25% при СКФ 10–50 мл/мин/1,73 м ² и на 50% при СКФ <10 мл/мин/1,73 м ²	
Лизпро, Аспарт, Глюлизин	5–15 мин	30–90 мин	4–6 ч		
Длительного действия					
Нейтральный протамин Хагедорна (НПХ)	2–4 ч	4–10 ч	12–18 ч		
Гларгин	2–4 ч	Нет	20–24 ч		
Детемир	3–4 ч	Нет	6–23 (19,9) ч		
Премиксы					
70/30	30–60 мин	3–12 ч	12–18 ч		
70/30 aspartmix	5–15 мин	30–90 мин	12–18 ч		
75/25 lispro mix	5–15 мин	30–90 мин	12–18 ч		

только в свободном виде реализуют клинические эффекты. Поэтому увеличение концентрации ПСМ в плазме крови не может быть эффективно нормализовано диализом. Кроме того, одновременное использование салицилатов, сульфаниламидов, антагонистов витамина К, β-блокаторов, фибратов и др., которые могут вытеснять ПСМ из связи с белком, увеличивает риск тяжелых гипогликемий [26].

ПСМ 1-го поколения (хлорпропамид, ацетоксамид, толбутамид, толазамид) выводятся исключительно почками и противопоказаны на 5-й ст. ХБП и в настоящее время используются крайне редко. Хотя ПСМ 2-го поколения (глибенкламид, глипизид, глимеперид, глибурид, гликвидон, гликлазид) метаболизируются в печени, а их активные метаболиты экскретируются с мочой, их назначение должно проходить под тщательным контролем дозировки [27].

Глибенкламид абсолютно противопоказан при ХБП в связи с высоким риском тяжелых гипогликемий: его метаболиты накапливаются при нарушении почечной функции, поэтому препарат может применяться в сниженных дозах при СКФ не менее 50 мл/мин/1,73 м².

Глипизид метаболизируется в печени, менее 10% дозы выводится в неизменном виде с мочой и около 60% – в виде метаболитов. Метаболиты глипизиды слабоактивны, поэтому, несмотря на аккумуляцию, не вызывают гипогликемий. Кроме того, время полувыведения глипизиды достаточно короткое (2–4 ч), что позволяет проводить терапию при ХБП без снижения дозы. Рекомендуемая суточная доза – 2,5–10 мг.

Гликвидон может использоваться в стандартных дозировках, что обусловлено преимущественной экскрецией через желудочно-кишечный тракт.

Гликлазид и глимеперид метаболизируются в печени, время полувыведения составляет 5–8 ч, около 60% дозы появляется в моче, могут вызывать продолжительную гипогликемию у пациентов с ХБП, поэтому требуется снижение дозы на 50% [26, 27].

Меглитиниды (репаглинид, натеглинид) – секретораги инсулина, стимулирующие панкреатические β-клетки. Репаглинид почти полностью конвертируется в неактивные метаболиты в печени и выделяется преимущественно с желчью, менее 10% экскретируется почками, что делает возможным его применение на любой стадии ХБП [28, 29]. Противопоказанием у таких пациентов является совместный прием фибрата гемфиброзила из-за увеличения риска гипогликемий [28].

Натеглинид метаболизируется в печени, образуя различные активные метаболиты, которые элиминируются почками. Некоторые из них могут накапливаться при снижении СКФ и вызывать гипогликемию. Превращения натеглинида в печени происходят при участии цитохрома P450, что может провоцировать лекарственные взаимодействия с широко используемыми препаратами (амиодарон, варфарин), что ограничивает использование натеглинида для исключения лекарственного взаимодействия [16, 29].

Тиазолидиндионы (ТЗД). Пиоглитазон, единственный из рекомендуемых в клинической практике ТЗД, может назначаться при любой стадии ХБП с учетом возможных побочных эффектов (отеки, увеличение массы тела, усугубление степени сердечной недостаточности). В связи с этим Американская диабетологическая ассоциация и Американская кардиологическая ассоциация реко-

мендуют воздержаться от назначения ТЗД при ХСН III и IV степени по NYHA, а также у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, длительным стажем артериальной гипертензии, гипертрофией левого желудочка, значительной степенью аортальной или митральной недостаточности, в возрасте старше 70 лет [30]. Препарат не требует коррекции дозы при снижении функции почек, так как плазменная концентрация пиоглитазона и его метаболитов ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Пиоглитазон назначается в комбинации с ПСМ, метформинном, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (И-ДПП4) или ИТ. В качестве монотерапии его назначают только в случаях наличия противопоказаний к приему метформина (3–4-я ст. ХБП) или при его индивидуальной непереносимости. При наличии ХБП с СКФ <30–60 мл/мин/1,73 м² комбинация И-ДПП4 или репаглинида с ТЗД может быть использована только у пациентов, не склонных к образованию отеков [31].

Ингибиторы α-гликозидазы – акарбоза и миглитол – путем конкурентного и обратимого ингибирования α-гликозидазы в кишечных ворсинках замедляют всасывание сложных углеводов и уменьшают постпрандиальный гликемический пик, но имеют лимитированную гипогликемическую активность [14]. Акарбоза практически не всасывается, разрушается, главным образом, в кишечнике, а ее неактивные метаболиты преимущественно выводятся с мочой. Не рекомендуется применять акарбозу у пациентов с СКФ <25 мл/мин/1,7 м² [32]. Миглитол хорошо абсорбируется, но не метаболизируется, и элиминируется почками с периодом полувыведения 2–3 ч. Из-за увеличения

плазменной концентрации у пациентов с нарушенной функцией почек и отсутствия достаточного опыта использования этих препаратов у таких больных миглитол противопоказан на 4–5-й ст. ХБП [31, 32].

И-ДПП4 усиливают активность инкретинов, ингибируя фермент дипептидилпептидазу-4, дезактивирующий инкретины, в том числе глюкагонподобный пептид-1. К И-ДПП4 относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин и линаглиптин. Эти препараты обладают значительным преимуществом по сравнению с классическим применением секретагогов, поскольку они не вызывают гипогликемий. Эта особенность делает их наиболее привлекательными для использования у пациентов с ХБП из-за их склонности к гипогликемическим реакциям [31]. Было проведено несколько исследований у пациентов с СД 2-го типа и ХБП, получающих ситаглиптин [34, 35], саксаглиптин [36], вилдаглиптин [37]. Ситаглиптин может быть использован в качестве начальной терапии при СД 2-го типа, как второй препарат у тех пациентов, которые не ответили на монотерапию ПСМ [38], метформином [39–41] или ТЗД [42], и в качестве комбинированной терапии [38].

Ситаглиптин выводится практически в неизменном виде с мочой. Стандартная доза – 100 мг внутрь однократно, с уменьшением дозы до 50 мг при СКФ 50–30 мл/мин и до 25 мг в сутки при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Ситаглиптин может быть использован в дозе 25 мг в сутки у пациентов на 5-й ст. ХБП [40].

Саксаглиптин метаболизируется главным образом в печени, его активные производные выводятся с мочой. Стандартная доза саксаглиптина (5 мг) должна быть снижена до 2,5 мг в сутки при снижении СКФ <50 мл/мин/1,73 м² [36].

Вилдаглиптин является цитохром-450-независимым препаратом, разрушается преимущественно почками до неактивных веществ, которые элиминируются с мочой. При снижении СКФ <50 мл/мин/1,73 м² рекомендуется снижение стандартной дозы (50 мг дважды в сутки) до 50 мг однократно, что обеспечивает эффективный гликемический контроль при отсутствии побочных эффектов [37, 42].

Линаглиптин метаболизируется в печени и элиминируется почти полностью с желчью, время полувыведения составляет 14–18 ч у пациентов на 5-й ст. ХБП, что делает возможным его применение без коррекции дозы [43].

В настоящее время на белорусском рынке зарегистрированы ситаглиптин

(Янувия), вилдаглиптин (Галвус) и линаглиптин (Тражента).

Миметики рецептора глюкагонподобного пептида-1 (ПП-1). Экзенатид и лираглутид связываются с рецепторами ГПП-1, который вырабатывается в тонком кишечнике в ответ на поступление пищи, стимулируя секрецию инсулина панкреатическими β-клетками и ингибируя секрецию глюкагона. Кроме того, они замедляют эвакуацию желудочного содержимого и снижают аппетит, способствуя, таким образом, снижению веса. Наиболее частые побочные эффекты данной группы препаратов – тошнота и рвота [2, 14, 27]. Миметики рецептора ГПП-1 подвергают, элиминируются с мочой посредством гломерулярной фильтрации и протеолитической деградации в почках.

Экзенатид резистентен к действию ДПП-4, вводится подкожно и не требует коррекции дозы при СКФ 50–30 мл/мин/1,73 м², не рекомендуется при 4–5-й ст. ХБП [14]. Безопасность применения лираглутида недостаточно изучена у пациентов с ХБП. Коррекция дозы лираглутида не требуется при клиренсе креатинина >60 мл/мин/1,73 м², однако крайне малый опыт применения при 4–5-й ст. ХБП служит противопоказанием к использованию [44].

Как указано выше, при снижении СКФ деградация инсулина происходит медленнее, а продолжительность циркуляции эндогенного инсулина возрастает, что может приводить к снижению дозы пероральных АНГ или инсулина либо даже их временной отмене. В Беларуси доступен лираглутид (Виктоза).

Особенности назначения оральных АНГ при проведении ПЗТ:

- исключение метформина;
- исключение ПСМ;
- ограничение ТЗД (риск отеков и сердечной недостаточности);
- возможность использования репаглинида (кроме сочетания с гемфиброзидом) с коррекцией дозы;
- исключение натеглинида;
- исключение ингибиторов α-глюкозидазы;
- возможность использования И-ДПП4 с коррекцией дозы для ситаглиптина, вилдаглиптина и саксаглиптина и без коррекции при использовании линаглиптина;
- исключение миметиков рецептора ГПП-1 [14, 26, 28, 29, 30, 33, 41, 43–45].

Общие рекомендации по использованию АНГ препаратов при ХБП приведены в табл. 2.

Применение ИТ при СД с коморбидной ХБП. У пациентов с СД и существен-

ным снижением СКФ (ХБП 4–5-й ст.) риск гипогликемии увеличивается по двум причинам: 1) снижение клиренса инсулина; 2) нарушение процессов почечного глюконеогенеза и снижение массы почек [46].

Вклад сниженной функции почек в риски гипогликемий сложно просчитать. Около трети деградации инсулина происходит в почках, и ХБП ассоциирована с пролонгацией периода полувыведения инсулина. Поэтому крайне важно для пациентов, применяющих интенсивную схему ИТ, проводить частый мониторинг уровня глюкозы крови с необходимой коррекцией доз [23].

Общие рекомендации по коррекции дозы инсулина пациентов с ХБП включают [16, 33]:

- отсутствие необходимости коррекции дозы инсулина при СКФ >50 мл/мин/1,73 м²;
- доза инсулина должна быть уменьшена на 25% при СКФ 50–10 мл/мин/1,73 м²;
- дозу инсулина необходимо снизить на 50% при СКФ <10 мл/мин/1,73 м².

Фармакокинетика препаратов инсулина на различных стадиях ХБП недостаточно изучена, и не существует абсолютных рекомендаций, определяющих дозирование и выбор конкретного препарата в зависимости от уровня СКФ [33].

U. Aisenpreis et al. продемонстрировали, что фармакокинетический профиль инсулина ультракороткого действия лизпро не только обеспечивает контроль гликемии, но также уменьшает риски гипогликемий, которые возрастают у пациентов на поздних стадиях ХБП и при проведении ПЗТ [47]. В исследовании «treat-to-target» M.C. Riddle et al. определено, что добавление гларгина к пероральным АНГ препаратам улучшает метаболический контроль по сравнению с нейтральным протамином Хагедорна (НПХ) и сокращением количества ночных эпизодов гипогликемии [48]. K. Shirishmal et al. рекомендуют инсулин длительного действия гларгин или инсулин НПХ в качестве базального, совместно с быстродействующими аналогами инсулина, такими как лизпро или инсулин аспарт перед приемом пищи два или три раза в день, указывая на предпочтительность использования аналогов инсулина по сравнению с НПХ и инсулинами короткого действия. Для пациентов с СД 1-го типа и поздними стадиями ХБП ИТ следует начинать с дозы 0,5 МЕ/кг, а для пациентов с СД 2-го типа – с 0,25 МЕ/кг [14].

Применение ИТ при СД и ХБП на ПЗТ

Традиционное подкожное введение инсулина. У пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, можно использовать

несколько режимов дозирования инсулина [49]. Несмотря на то что не существует универсальных рекомендаций для таких пациентов, использование аналогов инсулина является более предпочтительным, чем использование человеческого инсулина, так как аналоги вызывают меньшее количество гипогликемических реакций. Таким образом, базальные аналоги (гларгин или детемир) и быстродействующие аналоги (лизпро, аспарт и глулизин) предпочтительнее по сравнению с инсулином НПХ (нейтральным протамином) [27]. Результаты исследования E. Sobngwi et al. показали необходимость систематического снижения на 25% дозы базального инсулина и снижения дозы всего суточного инсулина на 15% в день после диализа, при сохранении дозы болюсного инсулина [22].

Перитонеальный диализ и ИТ при СД. У пациентов с СД, находящихся на перитонеальном диализе, рекомендовано использование диализатных растворов с низким уровнем содержания декстрозы либо вообще без нее, только лишь на основе аминокислот либо полимеров глюкозы, так как концентрация декстрозы в диализатных растворах влияет на контроль уровня глюкозы [27]. Использование диализатных растворов с низкой концентрацией декстрозы может быть ассоциировано с гипогликемическими эпизодами, а диализаты с повышенным уровнем декстрозы, увеличивая ультрафильтрацию, могут привести к гипергликемии [19, 20].

Инсулин может назначаться подкожно или же непосредственно в брюшную полость, путем инъекции его в диализат. Интраперитонеальный путь введения имеет свои достоинства и недостатки. Достоинство этого пути введения инсулина – его большая физиологичность по сравнению с подкожным, так как инсулин абсорбируется непосредственно в систему портальной вены аналогично эндогенно синтезированному инсулину у здоровых людей, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с прямым поступлением инсулина в системный кровоток. Интраперитонеальное введение инсулина позволяет минимизировать колебания уровня глюкозы крови, гиперинсулинемию и образование инсулиновых антител, что в итоге обеспечивает достижение целевых показателей у большего количества мотивированных и ответственных пациентов [50].

Недостатки метода:

– необходимость применения относительно больших игл (3,8 см) с целью введения всей необходимой дозы инсулина в диализат,

– факт того, что такой путь введения служит дополнительным источником бактериальной контаминации раствора во время инъекции инсулина в диализатные пакеты;

– повышенный риск перитонеальной фибропластической пролиферации и подкапсульного стеатогепатоза [51, 52].

Неоднозначны сведения о дозе инсулина при проведении перитонеального диализа. Есть мнение, что при введении инсулина интраперитонеально отсутствует необходимость в коррекции дозы, однако существует необходимость увеличения дозы при введении его совместно с диализатным раствором из-за потерь на дилюцию в жидкости, абсорбцию пластиковыми поверхностями всей диализатной системы [53]. По данным J.T. Lahtela et al., доза инсулина при интраперитонеальном введении в 2,4 раза выше по сравнению с подкожным введением [54].

В табл. 3 приведены данные по продолжительности действия препаратов инсулина и их использованию при ХБП.

Таким образом, при достаточном количестве исследований по проблеме АНГ терапии при СД и коморбидной ХБП остается еще много вопросов, ответы на которые требуют дополнительных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. US Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012.
2. Clifford B.J., Day C. // British Journal of Diabetes and Vascular Disease. – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 167–171.
3. Morioka T., Emoto M., Tabata T. et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 24. – P. 909–913.
4. Mark W.E., Lacson E. Jr., Wang W. et al. // CJASN. – 2010. – Vol. 5, N 9. – P. 1595–1601.
5. Williams M.E. // Seminar Dialysis. – 2007. – Vol. 5, N 1. – P. 69–73.
6. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2366–2376.
7. Horton E.S., Johnson C., Lebovitz H.E. // Ann. Intern. Med. – 1968. – Vol. 68. – P. 63–74.
8. Biesenbach G., Pohanka E. // www.intechopen.com/download/pdf/23434.
9. DeFronzo R.A., Andres R., Edgar P., Walker W.G. // Medicine. – 1973. – Vol. 52. – P. 469–481.
10. Rabkin R., Ryann M.P., Duckworth W.C. // Diabetologia. – 1984. – Vol. 27. – P. 351–357.
11. Sampanis Ch. // Hippokratia. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 22–27.
12. Rubenstein A.H., Mako M.E., Horowitz D.L. // Nephrol. – 1975. – Vol. 15. – P. 306–326.
13. Jaspert J.B., Mako M.E., Kuzuya H. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1977. – Vol. 45. – P. 441–446.
14. Shrivastava K., Hart S.P., Michota F. // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 76, N 11. – P. 649–655.
15. Biesenbach G., Rami A., Schmekel B., Eichbauer-Sturm G. // Diabet. Metab. – 2003. – Vol. 20, N 8. – P. 642–645.
16. Charpentier G., Riveline J.P., Varoud-Vial M. // Diabetes Metab. – 2002. – Vol. 26. – P. 73–85.
17. Weykamp C.W., Miedema K., de Haanand T., Doelman C.J. // Clinical Chemistry. – 1999. – Vol. 45, N 3. – P. 438–444.

18. Inaba M., Okuno S., Kumeda Y. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18. – P. 896–903.
19. Kovesdy C., Sharma K., Kalantar-Zadeh K. // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52. – P. 766–777.
20. Grodstein G.P., Blumenkrantz M.J., Kopple J.D. et al. // Kidney Int. – 1981. – Vol. 19. – P. 564–567.
21. O'Toole S.M., Fan S.L., Yaqoob M.M., Chowdhury T.A. // Postgrad. Med. J. – 2012. – Vol. 88, N 1037. – P. 160–166.
22. Sobngwi E., Enoru S., Ashuntantang G. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, N 7. – P. 1409–1412.
23. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: United States Renal Data System: KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 (Position Statement) // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. S11–S63.
25. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes – NICE clinical guideline 87.CG87 Type 2 diabetes – newer agents (a partial update of CG66). – National Institute of Health and Clinical Excellence, 2011.
26. Skillman T.G., Feldman J.M. // Am. J. Med. – 1981. – Vol. 70. – P. 361–372.
27. Krepsinsky J., Ingram A.J., Clase C.M. // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35. – P. 500–505.
28. Inoue T., Shibahara N., Miyagawa K. et al. // Clin. Nephrol. – 2003. – Vol. 60. – P. 90–95.
29. Nagai T., Imamura M., Iizuka K., Mori M. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 59. – P. 191–194.
30. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O. et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2941–2948.
31. Martínez-Castelao A., Górriz J.L., Sola E. et al. // Nefrología. – 2012. – Vol. 32, N 4. – P. 419–426.
32. Acarbose. Summary of product characteristics // www.medicines.org.uk/emc/medicine/19972/SPC/Glucobay+50mg+tablets.
33. Snyder R.W., Berns J.S. // Semin. Dial. – 2004. – Vol. 17. – P. 365–370.
34. Chan J.C., Scott R., Ferreria J.C. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2008. – Vol. 10. – P. 545–555.
35. Scott R., Hartley P., Luo E. // Diabetes. – 2006. – Vol. 55 (Suppl. 1). – A462.
36. Nowicki M., Rychlik L., Haller H. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – Vol. 13. – P. 523–532.
37. Lukashovich V., Schweizer A., Shao Q. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – Vol. 13. – P. 947–954.
38. Hermansen K., Kipnes M., Luo E. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 733–745.
39. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2638–2643.
40. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K. et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1979–1987.
41. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2007. – Vol. 9. – P. 194–205.
42. Vildagliptin. Summary of product characteristics. Revised 2 February 2012 // www.medicines.org.uk/emc/medicine/20734.
43. Graefe-Mody U., Friedrich C., Port A. et al. // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – Vol. 13. – P. 939–946.
44. Jacobsen L.V., Hindsberger C. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2009. – Vol. 68. – P. 898–905.
45. Ito M., Abe M., Okada K. et al. // Endocr. J. – 2011. – Vol. 58. – P. 979–987.
46. Gerich J.E., Meyer C., Woerle H.J., Stumvoll M. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, N 2. – P. 382–391.
47. Aisenpreis U., Pfützner A., Giehl M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14, suppl. 4. – P. 5–6.
48. Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 3080–3086.
49. Freeman S.L., O'Brien P.C., Rizza R.A. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1991. – Vol. 12. – P. 187–192.
50. Nevalainen P., Lahtela J.T., Mustonen J., Pasternack A. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol. 12, N 1. – P. 145–150.
51. Selgas R., Lopez-Riva A., Alvaro F. et al. // Adv. Perit. Dial. – 1989. – Vol. 5. – P. 161–164.
52. Quellhorst E. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13, suppl. 1. – P. S92–S96.
53. Selgas R., Diez J.J., Muñoz J. et al. // Adv. Perit. Dial. – 1989. – Vol. 5. – P. 181–184.
54. Lahtela J.T., Mustonen J., Pasternack A. // Clin. Sci. (Lond). – 1995. – Vol. 88, N 4. – P. 427–432.

Поступила 12.03.2013 г.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ

4

апрель

2013

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.mednovosti.by

**Иновационная форма
модифицированного
высвобождения²**

**Эффективный
контроль гликемии¹**

**Жизне-
сохраняющие
свойства³**



**Защита
сердца
и сосудов⁴**

Защита глаз⁵

Защита почек⁴

1. ADVANCE *Diabetes Care* 2008; 31:197-206. 2. Сводные характеристики препарата. Согласно МЗ РБ от 20.12.2010 г. 3. Khalangot M et al, *Diabetes Res Clin Pract* 2009;20:611-615
4. ADVANCE *Diabetes Care* 2008; 31:197-206. 5. Akanuma Y., Kosaka K., Kanazawa Y., Kazuga M., Fukuda M., Aoki S. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1988 ; 5 : 81-90
6. Katakami N. *Diabetologia* 2004 Vol 47 P 1906-1913

Состав: каждая таблетка с модифицированным высвобождением содержит 60 мг гликлазида. Показания: инсулинонезависимый диабет (тип 2) у взрослых, когда соблюдение диеты, физическая нагрузка и потеря веса оказывают недостаточный эффект, чтобы адекватно контролировать уровень глюкозы в крови. Дозировка: суточная доза ДИАБЕТОНА MR 60 мг может варьировать от 30 до 120 мг один раз в сутки, т.е. от 1/2 до 2 таблеток один раз в сутки. Одна таблетка с модифицированным высвобождением ДИАБЕТОН MR 60 мг эквивалентна двум таблеткам с модифицированным высвобождением ДИАБЕТОН MR 30 мг. Таблетка с модифицированным высвобождением ДИАБЕТОН MR 60 мг имеет деление, что позволяет адаптировать дозировку препарата. Фармакологические свойства: Диабетон MR – препарат сульфонилмочевины, понижающий уровень содержания глюкозы в крови путем стимуляции выделения инсулина; восстанавливает первый пик выделения инсулина и увеличивает количество инсулина, выделяемого во второй фазе в ответ на прием пищи или глюкозы. Независимые гемодинамические действия: Нет влияния на циркулирующих метаболитов. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к гликлазиду или одному из вспомогательных веществ, другим препаратам группы сульфонилмочевины, сульфонилмочевин, диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, прекоматозное состояние и диабетическая кома, терапия миконазолом, кормление грудью, тяжелая почечная или печеночная недостаточность. В тех случаях рекомендуется применять инсулин). Лекарственные взаимодействия: увеличивается риск гипогликемии при одновременном приеме с миконазолом (противопоказанная комбинация), фенилбутазоном (не рекомендуемая комбинация), алкогалем (не рекомендуемая комбинация), другими противодиабетическими препаратами, бета-адреноблокаторами, флуконазолом, ингибиторами АПФ, H₂-блокаторами, ингибиторами HMG-CoA-редуктазы. Риск кровотечения возрастает при одновременном приеме с даназолом (не рекомендуемая комбинация), хлорпромазином, глюкокортикоидами, β₂-агонистами. Прием антикоагулянтов и препаратов группы сульфонилмочевины может привести к усилению антикоагулянтного действия непрямых антикоагулянтов (варфарин) и потребовать коррекции дозы антикоагулянта. Побочные действия: гипогликемия, желудочно-кишечные расстройства, сыпь, зуд – кожные реакции, гематологические и гепатобилиарные расстройства, нарушения зрения. Передозировка: гипогликемия. Симптомы гипогликемии умеренной тяжести, без потери сознания или тремора и неврологических расстройств должны устраняться приемом углеводов. Тяжелые гипогликемические эпизоды требуют внутривенного введения глюкозы и наблюдения врача.

