

# Возможности инкретиновой терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*Реализация программы ренопротекции у больных сахарным диабетом (СД) основывается на концептуальной модели развития и прогрессирования диабетического поражения почек, которая является результатом совокупного воздействия метаболических и гемодинамических факторов, модулируемых генетическими факторами. Компенсация углеводного обмена, играющая ключевую роль на ранних стадиях нефропатии, становится проблематичной на выраженных стадиях хронической болезни почек (ХБП). Рекомендации ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes), оформленные в Консенсусе по лечению больных СД 2 типа (СД2), следует с большой осторожностью экстраполировать на пациентов с ХБП. У препаратов инкретинового ряда складывается репутация перспективных и многообещающих средств метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Очевидна необходимость масштабных, длительных исследований, включающих больных с различной выраженностью почечной патологии и соответствующих ей осложнений для оценки потенциальных возможностей нового тренда терапии диабета.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, инкретиновая терапия

## Incretin-based therapy in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease

Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*The program of renoprotection in patients with diabetes mellitus (DM) is based on a conceptual model of development and progression of diabetic kidney disease, which is the result of combined impact of genetically modulated metabolic and hemodynamic factors. Compensation of carbohydrate metabolism, which is crucial at the clinical debut of nephropathy, becomes problematic at the late stages of chronic kidney disease (CKD). ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes) recommendations formalized in a consensus on the treatment of patients with type 2 diabetes (T2D) should only be extrapolated to patients with CKD with great prudence. Incretin-based drugs gain reputation as promising and perspective therapy for metabolic control in patients with type 2 DM and CKD. There is an obvious need for large-scale, long-term studies involving patients with various severity of renal disease and related complications to assess the potential of this new diabetes therapy trend.*

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, incretin-based therapy

**П**атология почек при сахарном диабете (СД) и в частности диабетическая нефропатия (ДН) остается распространенным серьезным осложнением СД, приводящим к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1, 2]. Все более становится очевидной целесообразность программы ренопротекции на ранних стадиях ДН, которая может предотвратить или замедлить развитие ТПН.

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике диабетического поражения почек получило признание наднозологическое понятие хронической болезни почек (ХБП), обобщающее повреждения почек, персистирующие в течение более трех месяцев, вне зависимости от первичного диагноза. Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэк-

креторных функций [3]. Последние данные позволили разделить сердечно-сосудистые и почечные риски в диапазоне 3 стадии ХБП (3а – СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 3б – СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), чему способствовали данные о депопуляции больных с почечной дисфункцией именно за счет кардиоваскулярных событий при относительно низкой ренальной смертности благодаря современным технологиям заместительной почечной терапии (ЗПТ) [4] (табл. 1).

СКФ и альбуминурия, отражающая проницаемость гломерулярного барьера и реабсорбционную способность канальцев, необходимы для первичной диагностики патологии почек, контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса и определения прогноза [5].

Реализация программы ренопротекции у больных СД основывается на концептуальной модели развития и прогрессирования ДН, которая является результатом совокупного воздействия метаболических и гемодина-

Таблица 1

Стадии хронической болезни почек по уровню СКФ [4]

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60–89
3а	Умеренно сниженная	45–59
3б	Существенно сниженная	30–44
4	Резко сниженная	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

мических факторов, модулируемых генетическими факторами.

Не вызывает сомнения важность достижения и поддержания оптимального контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН. Наиболее крупным исследованием, подтвердившим возможность предотвращения развития почечной патологии у больных СД 1 типа (СД1) при идеальной компенсации углеводного обмена, явилось исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6], у больных СД 2 типа (СД2) – исследование UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [7] и исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [8]. Компенсация углеводного обмена, играющая ключевую роль на ранних стадиях заболевания, становится проблематичной на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин [9]. Это, прежде всего, риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов. Риск гипогликемий может превысить преимущества гликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий). Кроме того, достоверность гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии [10]. Ситуация усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периода полужизни эритроцитов [11]. Тем не менее, необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП очевидна. Это убедительно было показано в большом канадском исследовании по изучению 5 исходов (смерть, удвоение креатинина, развитие ТПН, сердечно-сосудистые события, госпитализация в течение 46 месяцев), включавшем более 20 000 пациентов с СД и СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12]. Независимо от уровня СКФ показатель HbA<sub>1c</sub> значимо ассоциировал с риском развития всех исходов, а ассоциация со смертностью носила U-образный характер. Смертность существенно возрастала при значениях <6,5% и >8%.

Примечательно, что у лиц с не критическим снижением СКФ (30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при показателе HbA<sub>1c</sub> 7–9% и >9% риск развития ТПН увеличивался на 22% и 152% соответственно по сравнению с лицами, имевшими HbA<sub>1c</sub> менее 7%. Аналогичные показатели у преддиализных пациентов (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составили 3% и 13% соответственно. Эти результаты подчеркивают необходимость постоянного внимания к контролю гликемии у больных СД и ХБП и большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции. Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с СД, получающим диализную терапию. Их 5-летняя выживаемость значительно ниже, чем у лиц без диабета [13], что свидетельствует о центральной роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Это пациенты с развернутой клиникой микро- и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, высочайшим риском общей и кардиоваскулярной смертности. Результаты 4-летнего исследования 4D в Германии показали, что риск внезапной смерти был в 2 раза выше у больных на гемодиализе с уровнем HbA<sub>1c</sub> более 8% по сравнению с группой, имевшей этот показатель на уровне 6%. Аналогичная тенденция наблюдалась для инсульта и для сердечной недостаточности, но не для инфаркта миокарда [14]. С другой стороны, данные исследования в США не продемонстрировали корреляции между HbA<sub>1c</sub> и 12-месячным выживанием пациентов с СД на гемодиализе [15]. В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД2 с учетом имеющихся ограничений.

Совместный Консенсус ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по лечению больных СД2 от 2006 и 2009 гг. [16, 17] и новая версия этого документа от апреля 2012 г. [18] предлагают использовать метформин как препарат первой линии при лечении СД2. Однако необходимо помнить, что этот препарат имеет ряд серьезных ограничений при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, выраженной сердечной и легочной недостаточности, анемии, что значительно сужает возможности его применения при развитии патологии почек. Препараты сульфонилмочевины ассоциированы с риском гипогликемий вследствие замедления элиминации самих средств и их метаболитов при снижении СКФ. Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях [19], что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП. Но установленные ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости,

прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), сужают показания по их применению [20, 21].

Следует отметить и интерес к еще одной группе сахароснижающих препаратов – селективным ингибиторам канальцевой реабсорбции глюкозы. Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и снижением массы тела при усилении глюкозурии [22]. Наряду с выраженным сахароснижающим действием, по результатам исследований они демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего частота мочевого и генитальной инфекции [23], крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек.

Таким образом, диабетолог сталкивается с непростой задачей выбора оптимальной сахароснижающей терапии, соответствующей современным требованиям эффективности и безопасности с учетом сложной клинической ситуации, складывающейся у больного СД2 с ХБП. И в такой ситуации представляется необходимым обсудить возможности современных инновационных препаратов инкретинового ряда, дополняющих терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции β-клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Возможно, это бурно развивающееся направление терапии диабета позволит приблизиться к решению проблемы эффективности и безопасности контроля гликемии уязвимой категории больных СД2 с почечной патологией.

Основные показатели фармакокинетики препаратов инкретинового ряда представлены в таблице 2.

Эксенатид – первый препарат группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида –1 (аГПП-1) – начал применяться с 2005 г. Он продемонстрировал сахароснижающие возможности при монотерапии (с минимальным риском гипогликемий) и в комбинации у лиц

с нормальной почечной функцией [24]. Применение эксенатида ассоциируется со снижением веса, позитивным влиянием на факторы сердечно-сосудистого риска – артериальное давление, липидный спектр, С-реактивный белок [24]. Наиболее частые побочные эффекты этого препарата – тошнота и рвота, редко – случаи острого панкреатита, однако этиологическая роль эксенатида в развитии последнего не установлена [25].

Эксенатид выводится посредством клубочковой фильтрации с соответствующей протеолитической деградацией в почках. При изучении фармакокинетики, безопасности и переносимости введенной подкожно одной дозы эксенатида (5 или 10 мкг) у лиц с ХБП, включая ТПН (на гемодиализе), была установлена зависимость периода полувыведения от СКФ (вычисленной по формуле Кокрофта-Голта): при СКФ более 80 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> – 1,5 ч, при 51–80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 2,1 ч, при 31– 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 3, 2 ч и у лиц с ТПН, получающих гемодиализ, – 6,0 ч [26]. Соответственно аккумуляции препарата в группе больных на гемодиализе отмечались тошнота и рвота. Таким образом, у пациентов с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> эксенатид противопоказан.

Интересен анализ 78 постмаркетинговых случаев изменений функций почек при применении эксенатида (из них 62 случая острой почечной недостаточности) [25]. В ряде случаев эти пациенты получали препараты с установленным влиянием на почечную функцию (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства) или имели предсуществующую почечную патологию. Кроме того, у них часто развивались тошнота, рвота и/или диарея, что могло способствовать дегидратации, натрийурезу. Дополняют эту информацию данные о 4 пациентах с острым ишемическим повреждением почек на фоне приема эксенатида, также получавших ингибиторы АПФ, диуретики и испытывавших типичные побочные эффекты терапии [27]. Биопсия почки, проведенная у 1 пациента, выявила интерстициальный фиброз, тубулярную атрофию, характерные для ишемической нефропатии. Несмотря на отмену препарата или снижение его

Таблица 2

Показатели фармакокинетики препаратов инкретинового ряда

Препарат	Молекулярный вес, Дальтон	Объем распределения, Л	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, час	Метаболизм	Почечный клиренс, мл/мин
Эксенатид	4187	28,3	Неизвестно	2,4	Незначительный	150
Лираглутид	3751	13	>98	13	При участии эндогенных пептидаз	200
Ситаглиптин	532	198	38	12,4	При участии СYP 3A4 (неактивный метаболит)	350
Вилдаглиптин	303	71	9,3	2–3	Гидролиз до неактивных метаболитов (основной – LAY-151)	220
Саксаглиптин	334	Неизвестно	Незначительно	2,5; 3,1 основной метаболит	При участии СYP 3A4/5 (активный метаболит)	230
Линаглиптин	472	1110	80	12	Незначительный	70

дозы, неполное восстановление почечной функции было определено у 3 из 4 обсуждаемых пациентов. Следует обратить внимание, что комбинация ингибиторов АПФ и диуретиков – традиционная нефропротективная терапия при ХБП у больных СД2 – требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов.

Другой препарат группы аГПП-1 – лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1, применяется в лечении больных СД2 с 2010 г. Он демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Экспериментальные данные о развитии медулярного рака щитовидной железы у грызунов на фоне приема лираглутида не получили подтверждения при клинических исследованиях – LEAD 1-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), включавших 4456 больных СД2 [28]. Тем не менее, препарат противопоказан для лиц с наследственной отягощенностью по медулярному раку щитовидной железы или при имеющемся синдроме эндокринной неоплазии 2 типа [28].

В отличие от эксенатида, лираглутид метаболизируется под действием эндогенных пептидаз [29]. Исследование фармакокинетики, безопасности и толерантности одной дозы препарата (0,75 мг) у пациентов с ХБП, включая ТПН, показало изменение площади под кривой – AUC (Area Under the Curve) на 20–30% по сравнению с контролем [30]. Применение лираглутида у лиц с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови [31]. В то же время опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в том числе с ТПН, противопоказано.

Существует острая необходимость в крупных исследованиях по оценке безопасности длительного использования а-ГПП-1 у пациентов с ХБП, ТПН и после трансплантации почки. В этой связи заслуживают особого внимания гастроинтестинальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида) пациентов с ХБП (особенно на стадии ТПН), снижающие качество их жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение аГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой).

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) – новый класс препаратов инкретинового ряда, приобретающий все большую популярность в лечении СД2.

Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек [32, 33]. Исследования подобного рода для пациентов с ХБП пока немногочисленны. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии.

Ситаглиптин – первый одобренный к применению и наиболее изученный (260 клинических испытаний) высокоселективный ИДПП-4. Приблизительно 79% препарата выводится в неизменном виде с мочой (тубулярная секреция), что требует коррекции дозы при выраженной почечной дисфункции [32]. Фармакокинетика однократного введения ситаглиптина (50 мг) 30 больным СД2 с ХБП, включая ТПН и 145 здоровым добровольцам (контрольная группа) показала четкую связь периода полувыведения препарата с СКФ [34].

Наиболее длительное исследование ситаглиптина при почечной патологии (рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое 54 недельное) включало пациентов с ХБП (в том числе и с ТПН на диализе) [35]. Все участники исследования были разделены на две группы: 1 группа – 65 пациентов получали ситаглиптин в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от СКФ; 2 группа – 26 пациентов первые 12 недель получали плацебо, а в последующие 42 недели – глипизид с титрацией до максимально эффективной дозы при необходимости (от 5 до 20 мг). Применение других пероральных сахароснижающих препаратов было запрещено, инсулинотерапия могла быть продолжена. Уровень HbA<sub>1c</sub> через 12 недель снизился на 0,6% и 0,2%, а к концу исследования на 0,7% и 0,8% в первой и второй группах соответственно. Нежелательные явления были сопоставимыми в обеих группах, однако гипогликемии значимо реже фиксировались в первой группе по сравнению со второй (4,6% и 23,1%;  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в первой группе новые случаи анемии – одного из серьезных осложнений почечной недостаточности – отмечались у меньшего количества пациентов в сравнении со второй группой (3,1% и 15,4% соответственно). В группе ситаглиптина 41,5% имели в анамнезе сердечную недостаточность и/или свидетельство об ИБС, тогда как в группе плацебо/глипизид – 23,1%, что и определило частоту смертельных случаев (5 (7,7%) и 1 (3,8%) соответственно). Примечателен стабильный уровень креатинина плазмы у пациентов с исходным уровнем СКФ от 30 до 49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на ситаглиптине к 54 неделе лечения. Шестьдесят процентов пациентов получали гиполипидемическую терапию статинами без значимого подъема креатининфосфокиназы и эпизодов рабдомиолиза в течение 54 недель исследования. Это важно, поскольку описан случай острой почечной недостаточности и рабдомиолиза у пациентов, получавших неадекватную дозу ситаглиптина, симвастатин (в повышающей дозе от 40 до 80 мг в течение 4 месяцев) и амиодарон [36]. Вероятно, критическую роль в данном случае могла сыграть

эскалация дозы статина и крайне опасная комбинация симвастатина и амиодарона. В одном из опубликованных обзоров показано развитие серьезнейшего нежелательного эффекта статиновой терапии – рабдомиолиза в течение 1 месяца инициации или эскалации дозы препарата, а в 15% случаев – через 6 месяцев и позднее [37]. И наконец, результаты исследования с привлечением здоровых волонтеров не продемонстрировали изменения фармакокинетики симвастатина при совместном применении с ситаглиптином [38].

Заслуживают пристального внимания публикации по результатам экспериментальных исследований малых доз ситаглиптина (10 мг/кг) у крыс с моделью ДН при СД2 (линия ZDF fa/fa с мутацией гена рецептора лептина) [39, 40], которые позволяют обсуждать не только возможности контроля гликемии при ХБП, но и механизмы икретин-модулируемой нефропротекции. Прием ситаглиптина в течение 6 недель наряду с коррекцией гипергликемии, дислипидемии, продукции инсулина и повышения чувствительности к нему привел к редукции характерных структурных почечных изменений – гломерулосклероза, тубулоинтерстициальных и васкулярных повреждений по сравнению с группой плацебо. Улучшение метаболических показателей сопровождалось снижением уровня маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, интерлейкина-1) и оксидативного стресса, что могло сыграть протективную роль в развитии и прогрессировании почечных повреждений.

Опубликованы предварительные данные о стабильном уровне гликированного гемоглобина и иммуносупрессоров при использовании ситаглиптина в течение 3 месяцев после трансплантации почки у 8 пациентов [41]. Важно отметить минимальную или умеренную выраженность побочных эффектов, включавших головную боль (38%), гипогликемию (25%), диарею (25%), тошноту (25%). Дальнейшие длительные исследования могут определить перспективность применения ситаглиптина у больных СД2 на разных стадиях ХБП, включая ТПН и после трансплантации почки. В настоящее время в США ситаглиптин разрешен к применению при любой степени почечной недостаточности с необходимостью коррекции дозы: при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – снижение суточной дозы на 50% (50 мг в сутки), при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, включая пациентов на гемодиализе – снижение суточной дозы на 75% (25 мг в сутки).

Вилдаглиптин – второй препарат группы ИДПП-4, зарегистрированный в РФ для лечения больных СД2. Препарат распадается путем гидролиза, почечная экскреция вилдаглиптина составляет 85%, при этом в неизменном виде – 25% [42]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании по оценке безопасности, переносимости и эффективности подключения вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз в сутки к текущей сахароснижающей терапии в течение 24 недель у 515 пациентов с СД и ХБП показана возможность применения препарата при снижении почечной функции [43]. Большинство больных получали базовую терапию инсулином и, тем не менее,

динамика HbA<sub>1c</sub> в группе пациентов, получавших вилдаглиптин, с СКФ (вычисленной по формуле MDRD) от ≥30 до <50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составила 0,7±0,1%, в группе с СКФ<30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 0,9±0,2% со значимой разницей с соответствующими группами на плацебо. Между группами лечения в основном не было значимых различий в частоте нежелательных явлений (возможных при терапии ИДПП-4 и касающихся функций почек, сердечно-сосудистых расстройств, частоты гипогликемий). У пациентов с ТПН в группе вилдаглиптина чаще развивались инфекции (легкие формы гриппа), что было обусловлено исходно худшими анамнестическими данными в этой группе (заболевания дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения). В этой же группе чаще отмечалась гиперкалиемия, вероятно, отражающая колебания этого показателя, что характерно для ТПН. Интересен 1 случай повышения уровня креатининфосфокиназы до 12000 Ед/л у пациента в группе вилдаглиптина, но, как и в случае с ситаглиптином, вероятно связь этого явления с неадекватно высокой дозой статина (ловастатина) при значимом снижении СКФ. Полученные результаты исследования были подтверждены в ходе дальнейшего 28-недельного наблюдения за 369 участниками [44]. Было обращено особое внимание на частоту сердечно-сосудистых событий у больных с ТПН на вилдаглиптине по сравнению с группой плацебо к концу годового срока наблюдения (19,1% и 10,9%), тогда как первая фаза исследования (24 недели) не имела таких результатов. Детальный анализ определил возможную связь этой диспропорции с большим количеством отказов от дальнейшего исследования в группе ТПН на плацебо с сердечно-сосудистой патологией, что в итоге привело к формированию исходных различий в выраженности кардиоваскулярных проблем обследуемых пациентов (12,8% и 6,3%). Таким образом, была показана хорошая переносимость, эффективность и безопасность присоединения вилдаглиптина к текущей терапии больных СД2 с умеренной и выраженной почечной дисфункцией. Согласно инструкции, при СКФ более 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препарат назначается без изменения дозы. С учетом результатов последних исследований Европейское медицинское агентство – ЕМА (European Medicines Agency) – одобрило инструкцию к применению вилдаглиптина в Европе при умеренной и тяжелой почечной недостаточности в редуцированной дозе 50 мг 1 раз в день [45].

Саксаглиптин – высокоэффективный, селективный, обратимый ИДПП-4. Метаболизм саксаглиптина в основном опосредован цитохромом P450 3A4/5 (CYP 3A4/5), активность которого снижается при ТПН [46] (данные на более ранних стадиях ХБП пока не получены). В связи с этим требуется определенная осторожность при его применении у больных с ХБП, получающих ингибиторы (кетоконазол, циметидин) или активаторы (рифампин) CYP 3A-системы. Около 60% препарата экскретируется через почки (тубулярная секреция) в неизменном виде (24%) и в виде активных метаболитов (36%) [33]. Инструкция по применению саксаглиптина содержит ин-

формацию об отсутствии влияния нарушения функции почек на максимальную концентрацию (С<sub>max</sub>) препарата и его основного метаболита. У пациентов с легкой почечной недостаточностью значения площади под кривой (AUC) саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1,2 и 1,7 раза выше, чем значения AUC у лиц с нормальной функцией почек, повышение этих величин не является клинически значимым. У пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе, величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2,1 и 4,5 раза выше, чем величины AUC у лиц с нормальной функцией почек. Таким образом, саксаглиптин может быть рекомендован пациентам с любой степенью нарушения функции почек. При умеренной и тяжелой степени нарушения функции почек необходимо снижение дозы препарата в 2 раза — до 2,5 мг в сутки.

Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование по применению саксаглиптина в дозе 2,5 мг в течение 12 недель у 170 лиц с СД2 и СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на фоне сохраняющейся текущей сахароснижающей терапии показало значимое улучшение уровня HbA<sub>1c</sub> по сравнению с плацебо на всех стадиях ХБП, исключая пациентов с ТПН на диализе [47]. Все больные продемонстрировали хорошую переносимость препарата при сходной выраженности нежелательных явлений и гипогликемий в группах сравнения.

Для определения возможности приема саксаглиптина лицам с СД2 после трансплантации почки необходимы исследования с учетом особенностей метаболизма препарата и взаимодействия с иммуносупрессивными средствами.

Последний одобренный к применению новый представитель класса непептидомиметических ИДПП-4 — Линаглиптин. Его фармакокинетика не зависит от функции почек (он только на 5% выводится с мочой). Препарат экскретируется преимущественно с желчью через кишечник. Препарат продемонстрировал свои сахароснижающие способности в режиме монотерапии и в комбинации с метформином и/или производными сульфонилмочевинны при общих классовых преимуществах (низкий риск гипогликемии, стабильность массы тела пациентов) [48]. Предварительно проведенные исследования показали безопасность линаглиптина у больных СД2 с любой степенью тяжести почечной недостаточности [49, 50, 51].

Таким образом, у препаратов инкретинового ряда складывается репутация перспективных и многообещающих средств метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Очевидна насущная необходимость масштабных, длительных исследований, включающих больных с различной выраженностью почечной патологии и соответствующих ей осложнений для оценки потенциальных возможностей нового тренда терапии диабета.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.*

### Список литературы

- Шестакова МВ, Дедов ИИ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: МИА; 2009. 482 с.
- Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. М: МИА; 2011. 480 с.
- NKF-K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011 Jul;80(1):17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483. Epub 2010 Dec 8.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров Ана, Галстян ГР, Григорян ОР, Эсаян РМ, Калашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). Сахарный диабет. 2011;(3 прил.1):4–72.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977–986.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837–853.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Manca G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560–2572. Epub 2008 Jun 6.
- Schernthaner G, Ritz E, Schernthaner GH. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul;25(7):2044–2047. Epub 2010 Apr 12.
- Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, Agrawal A, Madsen R, Goldstein DE. Can glycohemoglobin be used to assess glycaemic control in patients with chronic renal failure? Clin Chem. 2002 May;48(5):784–786.
- Virtue MA, Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship between GHb concentration and erythrocyte survival determined from breath carbon monoxide concentration. Diabetes Care. 2004 Apr;27(4):931–935.
- Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and

- adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 28;171(21):1920–1927.
13. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. *Нефрология и диализ.* 2011;13(3):150–264.
  14. Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation.* 2009 Dec 15;120(24):2421–2428.
  15. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int.* 2006 Oct;70(8):1503–1509. Epub 2006 Aug 30.
  16. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. 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.* 2006 Aug;29(8):1963–1972.
  17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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 Jan;32(1):193–203. Epub 2008 Oct 22.
  18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care.* 2012 Jun;35(6):1364–1379. Epub 2012 Apr 19.
  19. Kanjanabuch T, Ma LJ, Chen J, Pozzi A, Guan Y, Mundel P, Fogo AB. PPAR-gamma agonist protects podocytes from injury. *Kidney Int.* 2007 Jun;71(12):1232–1239. Epub 2007 Apr 25.
  20. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457–2471. Epub 2007 May 21.
  21. Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, Tentori F, Goodkin DA, Wolfe RA, Young EW, Bailie GR, Pisoni RL, Port FK. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1094–1101. Epub 2009 Apr 8.
  22. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Apr;32(4):650–657. Epub 2008 Dec 29.
  23. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med.* 2012 Jun;44(4):375–393. doi: 10.3109/07853890.2011.560181. Epub 2011 Apr 15.
  24. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):275–286.
  25. Byetta (exenatide) prescribing information. San Diego CA, Amylin Pharmaceuticals, Inc, 2005; Revised October 2009.
  26. Linnebjerg H, Kothare PA, Park S, Mace K, Reddy S, Mitchell M, Lins R. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Sep;64(3):317–327. Epub 2007 Apr 10.
  27. Weise WJ, Sivanandy MS, Block CA, Comi RJ. Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes Care.* 2009 Feb;32(2):e22–23.
  28. Victoza (liraglutide) prescribing information. Princeton, NJ, Novo Nordisk, Inc, January 2010.
  29. Malm-Erfjält M, Björnsdóttir I, Vanggaard J, Helleberg H, Larsen U, Oosterhuis B, van Lier JJ, Zdravkovic M, Olsen AK. Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. *Drug Metab Dispos.* 2010 Nov;38(11):1944–1953. Epub 2010 Aug 13.
  30. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):898–905.
  31. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, Thøgersen H, Wilken M, Agersø H. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem.* 2000 May 4;43(9):1664–1669.
  32. Januvia (sitagliptin) prescribing information. Whitehouse Station, NJ, Merck & Co., Inc, 2009.
  33. Onglyza (saxagliptin) prescribing information. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company and Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2009.
  34. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiener K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1862–1864. Epub 2007 Apr 27.
  35. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):545–555. Epub 2008 Jun 1.
  36. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. *Diabet Med.* 2008 Oct;25(10):1229–1230.
  37. Jacobson TA. Toward “pain-free” statin prescribing: Clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc.* 2008 Jun;83(6):687–700.
  38. Bergman AJ, Cote J, Maes A, Zhao JJ, Roadcap BA, Sun L, Valesky RJ, Yang A, Keymeulen B, Mathijs Z, De Smet M, Laethem T, Davies MJ, Wagner JA, Herman GA. Effect of sitagliptin on the pharmacokinetics of simvastatin. *J Clin Pharmacol.* 2009 Apr;49(4):483–488. Epub 2009 Feb 9.
  39. Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, Parada B, Mega C, Vala H, Pinto R, Garrido P, Sereno J, Fernandes R, Santos P, Velada I, Melo A, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Effect of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm.* 2010;2010:592760. Epub 2010 Jun 21.
  40. Mega C, de Lemos ET, Vala H, Fernandes R, Oliveira J, Mascarenhas-Melo F, Teixeira F, Reis F. Diabetic nephropathy amelioration by low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker Diabetic Fatty Rat). *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:162092. Epub 2011 Nov 30.
  41. Odegaard D, Lane J, Haire C. Sitagliptin use in kidney transplant recipients: Effect on immunosuppressant levels. *Diabetes.* 2008; 58(Suppl 1):A646.

42. He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, Einolf H, Gu H, Mangold JB, Fischer V, Howard D. Absorption, metabolism and excretion of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase -4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 Mar;37(3):536-544. Epub 2008 Dec 15.
43. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):947-954. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.
44. Kothny W, Shao Q, Groop PH, Lukashevich V. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jun 12. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01634.x.
45. European Medicines Agency. Galvus (vilagliptin) - European Public Assessment Report (EPAR). EMA /220510/2012.
46. Dowling TC, Briglia AE, Fink JC, Hanes DS, Light PD, Stackiewicz L, Karyekar CS, Eddington ND, Weir MR, Henrich WL. Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 May;73(5):427-434.
47. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilson I. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jun;13(6):523-532. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
48. Freeman MK. Efficacy and safety of linagliptin (Tradjenta) in adults with type 2 diabetes. *P T.* 2011 Dec;36(12):807-842.
49. Newman J, McGill JB, Patel S, Friedrich C, Sauce C, Woerle HJ. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Diabetologia.* 2011; 54(Suppl 1), S333-Abst. 821.
50. Cooper M, von Eynatten M, Emser A, Patel S, Woerle HJ. Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes with or Without Renal Impairment: Results From a Global Phase 3 Program. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 1068-P.
51. Sloan L, Newman J, Sauce C, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Safety and Efficacy of Linagliptin in Type 2 Diabetes Patients with Severe Renal Impairment. American Diabetes Association, 71th Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 413-PP.

**Шамхалова Минара Шамхаловна**

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа,  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: shamkhalova@mail.ru**

**Шестакова Марина Владимировна.**

член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр,  
Москва