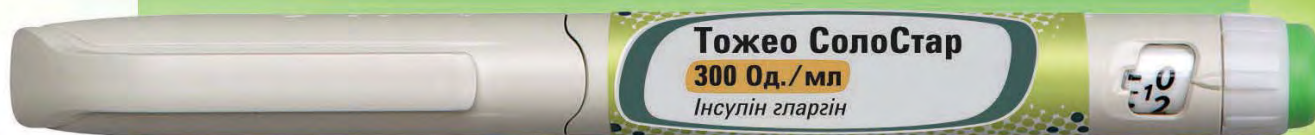


ВІДТЕПЕР В УКРАЇНІ

Для людей, які живуть з цукровим діабетом**

Ультра сучасний ІНСУЛІН^{1,2}

Для впевненості
у майбутньому вже сьогодні³⁻⁵



БАЗАЛЬНИЙ ІНСУЛІН НОВОГО ПОКОЛІННЯ

ВІД ТВОРЦІВ
ІНСУЛІНУ ЛАНТУС®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН 100 ОД/МЛ



Стабільний контроль глікемії
24 години на добу і довше⁷⁻⁸



Більш низький ризик гіпоглікемії
порівняно з інсуліном
гларгін 100 ОД/мл^{6, 8, 9}



Впевненість у тривалій
кардіоваскулярній безпеці^{8, 9}

* В Україні зареєстрований як Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®).
** Лікування цукрового діабету у дорослих.
1. Тожео зареєстрований у США 25 лютого 2015. <http://www.fda.gov/>
2. Тожео зареєстрований у ЄС 28 квітня 2015. <http://www.ema.europa.eu/ema/>

3. Yki-Jarvinen H, et al. (Poster #946) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/19180>. Date accessed: April 2015.
4. Riddle MC, et al. Diabetes Obes Metab. DOI: 10.1111/dom.12472. epub 2015.
5. Bergenstal R, et al. (Poster #949) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18574>. Date accessed: April 2015.

6. Yki-Jarvinen H, et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.
7. Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38(4): 637–643.
8. Ritzel R et al. (Poster #963) presented at EASD, Vienna, September 15–19 2014.
Available from: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/18908>. Date accessed: April 2015.
9. Gerstein HC, et al. New Eng J Med 2012; 367: 319–328.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®). Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/14720/01/01 (Тожео СолоСтар), наказ МОЗ України № 724 від 04.11.2015.

Склад*.** Діюча речовина: інсулін гларгін: 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості***.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, що має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH = 4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами і жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози***.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу і час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Побічні реакції***.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введенного інсуліну перевищує в ньому потребу. Метаболічні та аліментарні розлади — дуже часто (1/10): гіпоглікемія. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини — часто (1/100 — <1/10): ліпідіпертрофія; нечасто (1/1 000 — <1/100): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення — часто (1/100 — <1/10): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко (1/10 000 до <1/1 000): набряк. **Упаковка***.** № 1, № 3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок у картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*** Інформацію подано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, затвердженій наказом МОЗ України № 724 від 04.11.2015. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua



Тожео*

інсулін гларгін 300 ОД/МЛ

ДОЛАЮЧИ БАР'ЄРИ КОНТРОЛЮ³⁻⁸

О.В. Зинич, д. мед. н., Н.Н. Кушнарева, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Менеджмент сахарного диабета у пациентов с хроническим заболеванием почек: в фокусе инсулины нового поколения

(обзор литературы и результаты собственных наблюдений)

В этой публикации изложены теоретические аспекты ведения пациентов с хроническим заболеванием почек (ХЗП), а также на основе клинических случаев рассмотрены практические подходы к применению современных аналогов инсулинов нового поколения, в частности гларгина 300 ЕД/мл.

Заболевание почек, возникающее вследствие сахарного диабета (СД), является тяжелым инвалидизирующим состоянием, а также недооцениваемым фактором глобального бремени болезней. С 1990 по 2012 г. количество смертей от диабетической болезни почек (ДБП) выросло на 94% (R. Lozano, 2012). Столь существенный рост — один из самых высоких среди отмеченных для всех зарегистрированных хронических заболеваний (V. Jha, 2013).

ДБП диагностируют у 30–40% лиц с СД 1 типа и у 8–10% — с СД 2 типа (A.J. Nahr, 2015; L.J. Hale, 2013; Kidney Disease... 2013). Пик ее развития наступает в среднем через 15 лет после манифестации СД (K.R. Tuttle, 2014). Если при СД 1 типа ДБП начинается примерно через 10–20 лет с момента обнаружения диабета, то при СД 2 типа точное время начала заболевания почек часто неизвестно, что, соответственно, требует проведения раннего скрининга (A.J. Nahr, 2015). О гендерных различиях в развитии ДБП в литературе нет достоверных данных. Имеются сообщения, что у афроамериканцев данное осложнение развивается в 3–5 раз чаще, чем у европейцев (V. Batuman, 2016).

Морфологические изменения при ДБП обнаруживаются во всех отделах нефрона — от капилляров почечных канальцев и клубочков до артериол и артерий всех калибров. Повреждения диффузно распространяются в клубочках, канальцах и интерстиции почек с постепенным формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, что со временем приводит к прогрессирующему снижению функции почек (A.C. Ефимов, 2012; B.B. Климонтов, 2014; Qi, 2017).

До определенного времени считалось, что ведущую роль в развитии ДБП играет недостаточно корректируемая гипергликемия, провоцирующая такие метаболические нарушения, как неферментативное гликозилирование белков и липопротеинов, активация полиолового пути окисления глюкозы (A.I. Таран, 2007). С глюкозотоксичностью непосредственно связано активирование протеинкиназы C, вызывающее повышение проницаемости сосудистых стенок, ускорение синтеза коллагена и развитие склеротических изменений сосудов. В почках гипергликемия активирует факторы роста, вазоактивные факторы, цитокины, способствуя пролиферации клеток эндотелия капилляров и мезангиального матрикса клубочков, приводя к гипертрофии последнего, что, в свою очередь, вызывает нарушения внутрисосудистой гемодинамики, повышение гидростатического давления в капиллярах клубочков и гиперфильтрацию (S. Maynard, 2008; A.J. Nahr, 2015). Под влиянием длительной гипергликемии в почечной интерстиции и в стенках сосудов накапливаются продукты гликирования белков, нарушается синтез гликозаминогликанов, составляющих основу базальной мембраны клубочков и обеспечивающих ее селективную проницаемость для белков (G. Jarad, 2009). Прогрессирование альбуминурии и снижение фильтрационной функции почек могут представлять собой два сравнительно независимых проявления ДБП. Показано, что изменения альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при СД не всегда происходят параллельно, поскольку динамика этих двух процессов зависит от различных факторов (B.B. Климонтов, 2014; B. Haraldsson, 2008). В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) 2012–2014 гг. подчеркивается «непрерывный» постепенный характер повышения уровня экскреции альбумина. В связи с этим предложено взамен терминов «микро- и макроальбуминурия» использовать формулировку «стадии персистирующей альбуминурии с экскрецией альбумина 30–299 мг/сут и более 300 мг/сут» (Kidney Disease... 2013).

Исследования последних лет продемонстрировали, что не менее важную роль, чем гипергликемия, в патогенезе развития ДБП играет нарушение внутриклеточных путей инсулинового сигнала в эпителии почечных клубочков и канальцев.

Почки, в отличие от «классических» инсулиночувствительных тканей (мышечная, жировая) и органов (головной мозг, печень), не относятся к тканям-мишеням инсулина. Однако во всех почечных структурах обнаружено значительное количество рецепторов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста (ИФР-1), а также гибридных рецепторов, что указывает на инсулиночувствительность почечных клеток.

Молекула инсулина в виде мономера имеет небольшой размер, что позволяет ей свободно проникать из кровеносного русла в просвет канальца через почечный фильтрационный барьер (R.J. Coward, 2005). В физиологических условиях инсулин оказывает непосредственное влияние на различные типы клеток, входящих в структуру почечных клубочков (подоциты, эпителиальные и мезангиальные клетки) и канальцев через взаимодействие с рецепторами инсулина и ИФР-1. В частности, инсулин снижает почечный глюконеогенез, локально расширяет почечные сосуды, повышая ренальный кровоток и СКФ, модифицирует функцию ионотранспортных каналов, влияя на реабсорбцию солей, а также оказывает антиапоптотическое действие на гломерулярные клетки.

Инсулин воздействует на главные патогенетические механизмы развития ДБП, оказывая, с одной стороны, выраженное гипогликемическое действие, с другой — специфические эффекты в отношении функции различных почечных клеток. В связи с этим представляются интересными результаты исследований, касающихся роли экзогенного инсулина при лечении пациентов с СД 1 и 2 типа на фоне ХЗП.

На сегодняшний день доказано, что своевременное назначение инсулинотерапии при СД 2 типа дает возможность уменьшить отрицательные последствия гипергликемии в отношении развития микрососудистых осложнений (A.B. Каминский, 2007; B.B. Корпачев, 2001). Также подтвержден целый ряд положительных плейотропных эффектов инсулина: противовоспалительный, кардиовасопротекторный и антиапоптотический (M. Hanefeld, 2012, 2016; P. Dandona, 2002).

Препараты инсулина, которые, как известно, не имеют, подобно прочим сахароснижающим препаратам, побочных эффектов (например, уменьшение СКФ), можно применять на всех этапах ХЗП. Однако острой проблемой инсулинотерапии является необходимость нивелирования риска развития гипогликемии. Данные клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что острая гипогликемия вызывает поражения микрососудистого русла, дисфункцию эндотелия, в частности, провоцирует развитие сердечно-сосудистых катастроф, нефропатии, нейропатии, ретинопатии, то есть выступает фактором прогрессирования основных осложнений СД (M. Emery, 2016; A. Patel, 2008; Л.М. Михальчук, 2009). В связи с этим периодически обсуждаются и пересматриваются целевые уровни гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) для пациентов с СД, особенно при наличии ХЗП (M.E. Molitch, 2015). Рабочая группа KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative — Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек) стратифицирует целевой уровень HbA_{1c} в зависимости от риска развития гипогликемии и сопутствующих заболеваний. Такой подход основан на результатах трех исследований (ADVANCE, ACCORD, VADT), демонстрирующих, что гликемический контроль у больных с уровнем HbA_{1c} ниже 7% может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания почек у пациентов с СД 2 типа (Kidney Disease... 2013; A. Patel, 2008; W. Duckworth, 2009; F. Ismail-Beigi, 2010). Вместе с тем ADA рекомендует пациентам с повышенным риском развития гипогликемии поддерживать уровень HbA_{1c} выше 7% (ADA-2017). KDOQI рекомендует пациентам с ХЗП IV и V стадии, имеющим ограниченную продолжительность жизни, также поддерживать показатель HbA_{1c} на уровне более 7% (National... 2012).

В ряде научных работ указано, что у некоторых пациентов с заболеванием почек показатель HbA_{1c} может быть неточным. К его искажению могут приводить такие сопутствующие факторы, как анемия (сокращение продолжительности жизни эритроцитов), гемолиз и дефицит железа; ложноповышенные уровни могут возникать при карбамилировании гемоглобина и наличии ацидоза. Альтернативными показателями для оценки гликемического контроля в таких случаях являются уровни фруктозамина и гликированного альбумина (K.R. Tuttle, 2014; A. Patel, 2008; W. Duckworth, 2009).

За счет чего же повышается риск возникновения гипогликемии у пациентов с СД и ХЗП? Известно, что в почках происходит деградация 30–80% циркулирующего в крови инсулина (P. Iglesias, 2008). При ХЗП это процесс замедляется, а также уменьшается почечный клиренс инсулина, снижаются скорость ренального глюконеогенеза и уровень катехоламинов,



О.В. Зинич

развивается гипопроотеинемия, что и обуславливает более частое возникновение гипогликемий и требует соответствующей редукции дозы введенного экзогенного инсулина (B.B. Корпачев, 2001; М.Д. Тронько, 2004; М.Е. Molitch, 2015; M.F. Moen, 2009). Так, в рандомизированном клиническом исследовании в условиях стационара показано, что у пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м² при базально-болюсном введении инсулинов гларгин и глюлизин в дозах 0,5 против 0,25 ЕД/кг массы тела были достигнуты сходные уровни гликемии, однако в группе больных, получавших более низкую дозу инсулина, наблюдалось значительно меньше эпизодов гипогликемии (D. Baldwin, 2012).

В большинстве современных исследований влияние экзогенного инсулина у пациентов с ХЗП является критерием исключения, в связи с чем лишь в немногих работах осуществлена оценка клинической эффективности и безопасности инсулинотерапии у таких больных, особенно на поздних стадиях развития заболевания (P. Iglesias, 2008; R. Jones, 2000; A. Ersoy, 2006; S. Pscherer, 2002; P. Home, 2006).

Аналоги инсулина ультракороткого действия (глюлизин, аспарт, лизпро) являются быстродействующими и идеально подходят для коррекции постпрандиальной гликемии, а также гипергликемии между приемами пищи в течение суток. Согласно данным литературы, при наличии почечной недостаточности потребность в глюлизине уменьшалась (Sanofi Apidra... 2015), а глюкодинамическая реакция при введении инсулина лизпро не зависела от стадии почечной недостаточности (E. Lilly, 2014; D. Simpson, 2007). У пациентов с СД 1 типа почечная недостаточность (II–V стадии ХЗП) практически не влияла на фармакокинетику инсулина аспарт (Novo Nordisk... 2015).

Исходя из клинического опыта можно утверждать, что пациентам с IV–V стадией ХЗП, у которых нередко встречается задержка опорожнения желудка, целесообразным будет рекомендовать инъекции быстродействующего инсулина после еды для сопоставления пика концентрации инсулина в крови со временем пика постпрандиальной гликемии.

Особенности фармакокинетики инсулинов средней продолжительности действия (НПХ) у лиц с СД и ХЗП изучались в ограниченном количестве исследований. Установлено, что в большинстве случаев такие пациенты имеют более низкую потребность в инсулине, однако при СКФ >50 мл/мин коррекция дозы может не потребоваться (L.V. Jacobsen, 2002; P. Iglesias, 2008; G. Biesenbach, 2003). При СКФ 10–50 мл/мин некоторые авторы предлагают снизить дозу инсулина до 75% от общей суточной дозы независимо от типа используемого инсулина (R.W. Snyder, 2003).

В последние годы с успехом применяют аналоги инсулинов длительного действия, имеющие преимущества перед инсулинами НПХ за счет более физиологического профиля действия и стабильного периода полувыведения, что нивелирует риск возникновения гипогликемии. Так, в одной из работ продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность применения инсулина гларгин в комбинации и инсулином короткого действия у 89 больных СД 2 типа и ДБП (СКФ 34,1±11,5 мл/мин). В исследовании были включены пациенты, не достигшие эффективного гликемического контроля или имевшие в анамнезе частые гипогликемические эпизоды, находясь на пероральных сахароснижающих средствах или инсулине НПХ. Через 4 мес с момента начала терапии инсулином гларгин уровень HbA_{1c} снизился на 0,7% (p<0,001), не было отмечено изменений индекса массы тела (ИМТ) (p=0,96), легкие симптоматические гипогликемии наблюдались лишь у 12,5% пациентов (M. Niafar, 2012). Аналогичные данные получены и в других исследованиях, в ходе которых оценивали безопасность и возможность улучшения гликемического контроля с помощью инсулина гларгин у пациентов с тяжелым течением СД 2 типа с почечной недостаточностью (A.V. Ciardullo, 2006). Ретроспективный анализ данных 20 пациентов с СД и хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе и переведенных на инсулин гларгин, продемонстрировал через 9 мес лечения снижение HbA_{1c}

Продолжение на стр. 6.

О.В. Зинич, д. мед. н., Н.Н. Кушнарева, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Менеджмент сахарного диабета у пациентов с хроническим заболеванием почек: в фокусе инсулины нового поколения

Продолжение. Начало на стр. 5.

на 0,9% и увеличение массы тела на 1,5 кг при отсутствии тяжелых гипогликемических эффектов (S. Pscherer, 2002).

В исследовании по изучению детемира — другого аналога инсулина пролонгированного действия — установлено, что основные фармакокинетические показатели (максимальная концентрация препарата в крови, C_{max} ; изменение концентрации активного вещества в плазме/сыворотке крови во времени, AUC и время достижения максимальных концентраций препаратов, $t_{1/2}$) были сходными у здоровых лиц и у больных СД с различной стадией ХЗП (как тех, к кому применялась консервативная терапия, так и находившихся на диализе). Не обнаружено корреляции между клиренсом креатинина и фармакокинетическими переменными, при этом элиминация инсулина во время гемодиализа была незначительной (L.V. Jacobsen, 2002).

В работе F. Kulozik и соавт. (2013) проведена оценка потребности в инсулине у 346 пациентов с СД 1 типа в условиях повседневной клинической практики. После распределения пациентов на группы в зависимости от показателя СКФ установлено, что суточная доза инсулина при СКФ <60 мл/мин была на 29,7% ниже при лечении гларгином и на 27,3% — у пациентов, получавших детемир, по сравнению с лицами с показателем СКФ >90 мл/мин.

Введение в практику рекомбинантных аналогов человеческого инсулина ультрадлительного действия (гларгин 300 ЕД/мл, деглюдек, пеглизпро), позволяющих имитировать физиологический профиль секреции инсулина, открыло новые терапевтические возможности в лечении больных СД 1 и 2 типа. Преимуществами этих препаратов являются оптимальные показатели абсорбции, плоский и пролонгированный фармакокинетический профиль (В.В. Полторац, 2016; I. Kiss, 2014; M. Niafar, 2012). Клиническая эффективность и безопасность базальных аналогов человеческого инсулина Gla 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) и Gla 100 ЕД/мл (Лантус) были продемонстрированы в серии многоцентровых рандомизированных открытых клинических исследований в параллельных группах EDITION (G.B. Bolli, 2015). С помощью метода зугликемического глемпа выяснено, что инсулин гларгин 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) обладает более стабильным и пролонгированным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем, чем инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Lantus®), отмечена более низкая внутрисуточная вариабельность уровня гликемии и высокая междневная воспроизводимость (R.H. Becker, 2015).

Установлено, что несмотря на то что различные концентрации инсулина гларгин (100 или 300 ЕД/мл) характеризуются неодинаковыми фармакокинетическими и фармакодинамическими профилями, применение их у пациентов с почечной недостаточностью в рамках клинических испытаний подтвердило их безопасность (Sanofi Toujeo... 2015; S. Goykhman, 2009; P. Iglesias, 2008).

Наличие почечной недостаточности и ее стадия не оказывали существенного влияния на фармакокинетические показатели при однократном введении инсулина деглюдек (I. Kiss, 2014).

В связи с недостаточным количеством работ, освещающих особенности применения аналогов инсулина ультрадлительного действия у пациентов с СД на фоне ХЗП в рутинной практике, очень важным, на наш взгляд, является изложение отдельных клинических наблюдений, демонстрирующих алгоритмы инициации и титрации таких препаратов, а также подтверждающих их эффективность и безопасность применения у конкретного пациента. Наблюдение, коррекция схемы инсулинотерапии и сопутствующее лечение пациентов в приведенных ниже клинических случаях проводились на базе отделения возрастной эндокринологии и клинической фармакологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Клинический случай 1

Пациентка Е., 30 лет, болев СД 1 типа с 2000 г. С 2008 г. получает терапию аналогами инсулина — гларгин (100 ЕД/мл) 24 ЕД/сут и лизпро 21 ЕД/сут. В анамнезе: дистальная полинейропатия нижних конечностей (2002 г.), гнойный паранефрит, абсцесс подпеченочного пространства, перитонит (2003 г.), негоспитальная двухсторонняя полисегментарная пневмония (2004 г.), инфекционно-токсический шок, клиническая смерть (2004 г.), экстракция катаракты и витректомиа (2005 г.), вирусный кератит, кератопатия (2014 г.). С 2014 г. отмечается снижение СКФ, которая во время последней госпитализации в 2017 г. составила 37 мл/мин/1,73 м². В течение последнего года у пациентки ежедневно возникают гипогликемии при незначительной физической нагрузке, практически всегда без каких-либо предвестников, из-за чего она не успевает самостоятельно оказать

себе помощь. Кроме того, гипогликемии возникают ночью, несмотря на инъекцию гларгина утром.

Объективно: ИМТ — 19,95 кг/м², HbA_{1c} — 8,6%, уровень гликемии (по данным самоконтроля) в течение суток — от 1,9 до 24,0 ммоль/л. Учитывая развитие тяжелых гипогликемий (ввиду прогрессирования нефропатии), пациентка переведена на прием гларгина 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) в дозе, аналогичной гларгину 100 ЕД/мл, — 24 ЕД/сут. Уровень гликемии натошак через 3 дня после инициации терапии Тожео СолоСтар составил 10,5 ммоль/л, затем доза была увеличена до 28 ЕД/сут, на фоне чего достигнут уровень гликемии 8,3 ммоль/л. Учитывая пролонгированный механизм действия препарата и наличие нефропатии, следующее увеличение дозы — до 30 ЕД/сут — было проведено через 5 дней после предыдущей титрации. Несмотря на увеличение дозы инсулина на 25% от начальной, уровень гликемии в течение дня составил 5,5-8,0 ммоль/л. За 16-дневный период госпитализации у пациентки не зафиксировано ни одного случая гипогликемии. Через 3 мес уровень HbA_{1c} составил 7,4%, тяжелых гипогликемий не отмечалось, частота легких снизилась до одной в 10-14 дней.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 36 лет, болев СД 1 типа с 1992 г. С начала заболевания получает инсулинотерапию, с 2005 г. переведена на терапию аналогами инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в дозе 26 ЕД/сут и глюлизин — 24 ЕД/сут. В анамнезе: в 2005 г. сформировались основные осложнения СД (ангиопатия, ретинопатия — неоваскулярно-геморрагическая форма на фоне проведенной лазерной коагуляции (2000 г.) с тракционным компонентом на левом глазу, автономная и дистальная полинейропатия). В 2008 г. впервые выявлено снижение СКФ до 50 мл/мин/1,73 м² после проведенной витректомии на правом глазу, сопровождавшееся вторичной артериальной гипертензией. В связи с прогрессированием почечной недостаточности в 2014 г. развилась вторичная анемия и гиперпролактинемия. С 2014 г. суточная доза инсулина постепенно снижалась и на момент госпитализации в 2017 г. составила 8 ЕД/сут гларгина (100 ЕД/мл) и 10 ЕД/сут глюлизина. За две недели до планируемой госпитализации у пациентки развилась гипогликемическая кома. В качестве сопутствующей терапии принимает индапамид 1,25 мг/сут, лерканидипин 20 мг/сут, доксазозин 8 мг/сут, моксонидин 0,4 мг/сут, биспролол 2,5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, эпозин бета (метокси-полиэтиленгликоль) 50 мкг 1 р/мес. Учитывая снижение СКФ до 15 мл/мин/1,73 м², проведена операция по формированию артериовенозной фистулы с целью подготовки для проведения заместительной почечной терапии.

Объективно: ИМТ — 20,3 кг/м², HbA_{1c} — 9,2%, уровень глюкозы в плазме (по данным самоконтроля) в течение суток — от 2,2 до 19,0 ммоль/л. К пациентке была применена следующая тактика: гларгин 100 ЕД/мл заменен гларгином 300 ЕД/мл (Тожео СолоСтар) в дозе 10 ЕД/сут с последующей удовлетворительной компенсацией углеводного обмена и отсутствием тяжелых гипогликемий. Учитывая СКФ, первая титрация дозы препарата проведена только через 7 дней. Однако к тому времени уровень гликемии снизился с 11,6 до 7,0 ммоль/л, соответственно, изменение дозы инсулина не проводилось.

В заключение следует отметить, что скрининг диабетической нефропатии наряду с ранним лечебным вмешательством имеет основополагающее значение для замедления ее прогрессирования в сочетании с обеспечением надлежащего контроля гликемии. Последний должен быть максимально индивидуализован, а применяемая лечебная тактика — отвечать критериям безопасности и комфортности для пациента с учетом ожидаемой продолжительности жизни.

Литература

- Ефімов А.С., Скробонська Н.А., Соколова Л.К., Цимбал Т.С. Діагностика лікування ранніх стадій діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу // Ліки України. — 2012. — № 3-4 (1). — С. 38-41.
- Климентов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. — Новосибирск: Издательство НГУ, 2014. — 44 с.
- Каминский А.В. Своевременная инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа // Новости медицины и фарм. — 2007. — С. 12-29.
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — Киев: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.
- Михальчук (Феофанова) Л.М., Ефімов А.С. Діабетична нефропатія: погляд на проблему // Межд. эндокр. журн. — 2009. — № 3 (21).
- Полторац В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю. Инсулин Тожео — новый базальный инсулин длительного действия. Часть 1. Фармакокинетический и фармакодинамический аспекты // Межд. эндокр. журнал. — 2016. — № 4 (76). — С. 59-72.
- Таран А.І. Діабетична нефропатія: невідомі проблеми лікування // Внутр. медицина. — 2007. — № 6 (6).
- Тронько М.Д., Корпачев В.В. Основи клінічної фармакології цукрового діабету та його ускладнень: Посіб. для лікарів. — Київ: Книга плюс, 2004. — 103 с.
- Корпачев В.В. Инсулин и инсулинотерапия. — Киев: РИА «Триумф», 2001. — 454 с.

- Baldwin D., Zander J., Munoz C., et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency // Diabetes Care. — 2012. — 35. — P. 1970-1974.
- Batuman V., Soman A.S., Schmidt R.J., Soman S.S. Diabetes nephropathy. Medscape Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>. Updated Sept. 30, 2016. Accessed Feb. 12, 2017.
- Becker R.H., Dahmen R., Bergmann K., et al. New insulin glargine 300 U/mL 1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U/mL // Diabetes Care. 2015. — 38. — 637-643.
- Biesenbach G., Raml A., Schmekal B., Eichbauer-Sturm G. Decreased insulin requirement in relation to GFR in nephropathic Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetic patients // Diabet Med. — 2003. — 20 (8). — 642-645.
- Bolli G.B., Riddle M.C., Bergenstal R.M., et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100U/ml in insulin naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION3) // Diabetes Obes. Metab. — 2015. — 17. — 386-394.
- Ciardullo A.V., Bacchelli M., Daghighi M.M., Carapezzi C. Effectiveness and safety of insulin glargine in the therapy of complicated or secondary diabetes: clinical audit // Acta Diabetol. — 2006. — 43. — 57-60.
- Coward R.J., Welsh G.I., Yang J., et al. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action // Diabetes. — 2005. — 54. — 3095-3102.
- Dandona P., Aljada A., Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm // Diabetologia. — 2002. — 45. — 924-930.
- Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N Engl J Med. — 2009. — 360. — 129-139.
- Eli Lilly and Company Limited Humalog (insulin lispro) Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30005>.
- Emery M., Nanchen N., Preitner F., Ibberson M., Roduit R. Biological Characterization of Gene Response to Insulin-Induced Hypoglycemia in Mouse Retina // PLoS One. — 2016. — 11 (2). — P. e0150266.
- Ersay A., Ersay C., Altinay T. Insulin analogue usage in a haemodialysis patient with type 2 diabetes mellitus // Nephrol Dial Transplant. — 2006. — 21. — 553-554.
- Goykhman S., Drincic A., Desmangles J.C., Rendell M. Insulin glargine: a review 8 years after its introduction // Expert Opin. Pharmacother. — 2009. — 10 (4). — P. 705-718.
- Hahr A.J., Molitch M.E. Management of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease // Clin. Diab. Endocr. — 2015. — 1. — P. 2.
- Hale L.J., Coward R. Insulin signalling to the kidney in health and disease // Clinical Science. — 2013. — 124 (6). — 351-370.
- Hanefeld M., Fleischmann H., Landgraf W., Pistrosch F. EARLY study: early basal insulin therapy under real-life conditions in type 2 diabetes // Diabetes Stoffw Herz. — 2012. — V. 21. — P. 91-97.
- Hanefeld M., Monnier L., Schnell O., Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials // Diabetes Ther. — 2016. — V. 7. — P. 187-201.
- Haraldsson B., Nystrom J., Deen W.M. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria // Physiol Rev. — 2008. — 88. — P. 451-487.
- Home P., Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience // Expert Opin Pharmacother. — 2006. — 7. — 325-343.
- Iglesias P., Díez J. Insulin therapy in renal disease // Diab. Obes. Metab. — 2008. — 10. — 811-823.
- Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: An analysis of the ACCORD randomised trial // Lancet. — 2010. — 376. — 419-430.
- Jacobsen L.V., Popescu G., Plum A. Pharmacokinetics of insulin detemir in subjects with renal or hepatic impairment // Diabetologia. — 2002. — 45 (Suppl. 1). — A259.
- Jarad G., Miner J.H. Update on the glomerular filtration barrier // Curr. Opin Nephrol. Hypertens. — 2009. — V. 18 (3). — P. 226-232.
- Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., Li Z., Naicker S., Plattner B., Saran R., Wang A.Y.-M., Yang C.-W. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Lancet. — 2013. — 382. — 260-272.
- Jones R. Insulin glargine (Aventis Pharma) // Drugs. — 2000. — 3. — 1081-1087.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney international, Suppl. — 2013. — 3. — 1-150.
- Kiss I., Arold G., Roepstorff C., Bottcher S.G., Klim S., Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment // Clin Pharmacokinet. — 2014. — 53 (2). — 175-183.
- Kulozik F., Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin // Ther Adv Endocrinol Metab. — 2013. — 4 (4). — 11.
- Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. — 2012. — 380. — 2095-2128.
- Maynard S., Epstein F.H., Karumanchi S.A. Preeclampsia and angiogenic imbalance // Annu. Rev. Med. — 2008. — 59. — 61-78.
- Moen M.F., Zhan M., Hsu V.D. et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. — 2009. — 4. — 1121.
- Molitch M.E., Adler A.I., Flyvbjerg A. et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Disease: Improving Global Outcomes // Kidney Int. — 2015. — 87 (1). — P. 20-30.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update // Am J Kidney Dis. — 2012. — 60. — 850-886.
- Niafar M., Nakhjavani M. Efficacy and Safety of Insulin Glargine in Type 2 Diabetic Patients with Renal Failure // J Diabetes Metab. — 2012. — 03 (04). — 2-5.
- Novo Nordisk Limited NovoMix (insulin aspart) Summary of Product Characteristics. 2014. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8591>.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. — 2008. — 358. — 2560-2572.
- Pscherer S., Schreyer-Zell G., Gottsmann M. Experience with insulin glargine in patients with end-stage renal disease // Diabetes. — 2002. — 216-OR. — A53.
- Sanofi Apidra (insulin glulisine) Summary of Product Characteristics. 2013. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26476>.
- Sanofi Toujeo (insulin glargine) Summary of Product Characteristics. 2015. [Accessed November 2015]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30586>.
- Simpson D., McCormack P.L., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Insulin lispro: a review of its use in the management of diabetes mellitus // Drugs. — 2007. — 67 (3). — 407-434.
- Snyder R.W., Berns J.S. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease // Semin Dial. — 2004. — 17 (5). — 365-370.
- Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W., et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference // Diabetes Care. — 2014. — 37. — 2864-2883.