

АНТИДИАБЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

М. Бояджиева¹, И. Теодорова², К. Христов¹, М. Сидерова¹, В. Икономов²

1. Клиника по Ендокринология, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

2. Клиника по нефрология, спешна и перитонеална диализа с дейности по трансплантация и афереза, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

Резюме:

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) може да повлияе неблагоприятно фармакокинетиката и фармакодинамиката на някои антидиабетни медикаменти. Трудността при лечението на хипергликемията и придружаваща напреднала бъбречна увреда се определя от това как да се балансира между добрия гликемичен контрол и вредните ефекти, които носят глюкозопонижаващите медикаменти, специално избягване на хипогликемиите, които носят повишен сърдечно-съдов риск.

Във връзка с това е необходимо да се съобразят някои особености: 1) глюкозопонижаващите медикаменти се повлияват от бъбречното увреждане; 2) може да се наложи промяна в терапевтичните режими; 3) влиянието на различните терапии върху изхода на ХБЗ; 4) безопасност при различните стадии на ХБЗ.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, тип 2 захарен диабет, антидиабетна терапия

Abstract:

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of several antidiabetic drugs may be unfavourably affected by chronic kidney disease (CKD). The need to achieve good glycemic control with minimal adverse effects of glucose lowering agents, especially avoiding hypoglycemia (which itself increases the cardiovascular risk) defines the difficulties of treating hyperglycemia in patients with advanced CKD.

The following should be considered in treatment of diabetics with CKD/people with diabetes and CKD: 1) CKD affects metabolism of antidiabetic drugs; 2) change in therapeutic regimen might be needed; 3) the different treatment options influence CKD outcome; 4) safety of treatment in the different CKD stages.

Key words: chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, antidiabetic treatment

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) може да повлияе неблагоприятно фармакокинетиката и фармакодинамиката на някои антидиабетни медикаменти. Трудността при лечението на хипергликемията и придружаваща напреднала бъбречна увреда се определя от това как да се балансира между добрия гликемичен контрол и вредните ефекти, които носят глюкозопонижаващите медикаменти, специално избягване на хипогликемиите, които носят повишен сърдечно-съдов риск.

Във връзка с това е необходимо да се съобразят някои особености: **1)** глюкозопонижаващите медикаменти се повлияват от бъбречното увреждане; **2)** може да се наложи промяна в терапевтичните режими; **3)** влиянието на различните терапии върху изхода на ХБЗ; **4)** безопасност при различните стадии на ХБЗ.

ХБЗ се характеризира с наличието на бъбречна увреда, определена чрез албуминурия и/или степенна загуба на бъбречната функция (оценена скорост на гломерулна филтрация, estimated glomerular filtration rate - eGFR) във времето (таблица 1).

Около 40 % от пациентите с известен или неизвестен захарен диабет имат ХБЗ и при липса на адекватно проследяване и ефективно лечение на бъбречната функция, бъбречното заболяване може да се развие незабележимо (1). Диабетната нефропатия обикновено, но не винаги се предхожда от албуминурия, определена като протеинурия над 500 мг/дн (2).

Последни метаанализи показват, че комбинирани терапии са ефективни в подобряване на гликемичния контрол, а някои от по-новите медикаменти като DPP-4 инхибиторите, GLP-1RA и SGLT2-инхибиторите са не само ефективни, но и неувеличават риска от хипогликемии и повишаване на теглото (3). Като предмет на тази статия ще се обсъдят именно традиционните и по-

новите класове антидиабетни медикаменти – мястото им в лечението на ХБЗ и техните потенциални ренопротективни ефекти.

Терапия при тип 2 захарен диабет (Т2ЗД) и ХБЗ

Традиционни глюкозопонижаващи средства

Конвенционалните антидиабетни препарати включват метформин, сулфонилурея, тиазолидиндиони, меглитиниди и инсулин.

С изключение на пиоглитазон, останалите конвенционални средства трябва да се намалят или преустановят с понижаване на eGFR поради риск от нежелани събития – лактатна ацидоза (при метформин) и хипогликемии (при СУП, меглитиниди и инсулин).

Метформин

Метформин може да се използва без промяна на дозата при пациенти със стадий 2 на ХБЗ. С промяна на дозата, той може да се използва и при стадий 3а на ХБЗ, но само при липса на други състояния като чернодробна дисфункция, сърдечно-съдово заболяване и бъбречно заболяване, което може да увеличи риска от лактацидоза. При употребата му е необходимо проследяване на бъбречната функция на всеки 3-6 месеца и при понижаване на eGFR до 45 mL/min/1.73m², метформин трябва да се преустанови (4). Настоящи препоръки обаче съответстват спирането му ако eGFR спадне до 30 mL/min/1.73 m² (5).

Сулфонилурейни препарати (СУП)

СУП увеличават ендогенните инсулинови нива и се свързват с повишен риск от хипогликемии. Поради това е необходимо внимателно мониториране на бъбречната функция,

когато се използват при пациенти с налично ХБЗ. Препоръчват се препаратите с по-кратко действие, а гликлазид и глипизид са предпочитани медикаменти от групата. **Гликлазид** се метаболизира основно в черния дроб, елиминира се като неактивни метаболити с урината и има по-нисък риск от тежки хипогликемии спрямо глибенкламид и глимепирид. Дългосрочни проучвания показват, че пациентите с бъбречно увреждане могат да се лекуват адекватно с редуцирани дози гликлазид и при често мониториране(8). **Глипизид** се метаболизира в черния дроб до няколко неактивни метаболита, които нямат хипогликемична активност, а клирънсът и елиминационният му полуживот не се засягат от понижаването на eGFR. **Глимепирид** има чернодробен метаболизъм до два основни метаболита, единият от които е с хипогликемична активност и може да акумулира при пациенти с бъбречно увреждане. Макар указанията да са вариабилни, се препоръчва тези медикаменти да се преустановят при пациенти със стадий 4 на ХБЗ (6-9).

Меглитиниди – репаглинид

Меглитинидите (репаглинид) са краткодействащи препарати. Пациентите с ХБЗ от 3вдо 5 стадий изискват внимателно лечение. Репаглинид се метаболизира основно в черния дроб, така че след корекция на дозата може да се използва при налично ХБЗ (10). Има данни, че при пациенти с 4 стадий на ХБЗ, пет-дневно лечение с репаглинид води до двукратно увеличение на експозицията и полуживота му спрямо лица с нормална бъбречна функция (10).

Тиазолидиндиони

Пиоглитазон – не е необходимо промяна на дозата при нарушена бъбречна функция (стадий 2-5 на ХБЗ), т.к. се метаболизира основно в черния

дроб (11,12). Поради липса на данни за използването му при пациенти на диализа, не би трябвало да се употребява.

Алфа-глюкозидазни инхибитори

Акарбоза – отделя се непроменена чрез бъбреците и не трябва да се включва при пациенти със стадий 4 на ХБЗ (13).

Инсулин

ХБЗ може да намали значително инсулиновите нужди и да повиши риска от хипогликемии (14), което изисква промяна на инсулиновите дози според индивидуалните нужди.

По-нови глюкозопонижаващи средства

Инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4 инхибитори)

Този клас медикаменти (ситаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин) намаляват разграждането на естествения GLP-1 и стимулират инсулиновата секреция по глюкозозависим начин. DPP-4 инхибиторите ефективно понижават гликирания хемоглобин при пациенти с T23Д и придружаващо ХБЗ в стадий 3-4 (15). Могат да се използват при различните стадии на ХБЗ след корекция на дозата, с изключение на линаглиптин, който може да се прилага без намаляване на дозата (18-22). Потенциален ренопротективен ефект (понижение на албуминурията) показват всички представители, без да е ясно дали това е независимо от промените в артериалното налягане и гликемичните показатели.

Ситаглиптин – приблизително 80% се екскретира чрез бъбреците, като претърпява ограничен чернодробен метаболизъм (16). При пациенти с ХБЗ в стадий 2 и стадий 3 (при eGFR \geq 50 ml/min) не се налага корекция на дозата.

При стадий 3 и $eGFR < 50 \text{ ml/min}$, дозата трябва да се понижи до 50 мг/дневно. При стадий 4-5 на ХБЗ, включително и при пациенти на хемодиализа или перитонеална диализа, е необходимо редуциране на дозата до 25 мг/дневно, като лечението може да се прилага независимо от времето за диализа (18).

Вилдаглиптин – метаболизира се по различни пътища и около 77 % от дозата се отделя чрез бъбреците (19). Не се налага корекция на дозата при стадий 2 на ХБЗ; при стадий 3-5 препоръчваната доза е 50 мг/дневно (20).

Саксаглиптин – метаболизира се в черния дроб, като образува активен метаболит; отделя се чрез бъбреците (12-29 % непроменен, 21-52 % като метаболит) (16). Не се налага корекция на дозата при стадий 2 на ХБЗ, а при стадий 3-4 е необходимо понижаване на дозата до 2.5 мг/дневно. Саксаглиптин е противопоказан при пациенти в стадий 5 на ХБЗ, налагащ хемодиализа (21).

Линаглиптин – метаболизира се в черния дроб и няма активни метаболити. Линаглиптин се елиминира 70% чрез ентерохепаталната система и едва 6% чрез бъбреците (16). Поради уникалния си метаболизъм не е необходима корекция на дозата при пациенти с ХБЗ (22).

Глюкозоподобен пептид 1 - рецепторни агонисти (GLP-1 RA)

GLP-1-RA действат като инкретинови миметици и упражняват глюкозопонижаващия си ефект чрез стимулиране на инсулиновата секреция по глюкозозависим начин, инхибиране на глюкагоновата секреция, забавяне на стомашното изпразване и създаване на чувство за ситост. Те редуцират гликирания хемоглобин, при нисък риск от хипогликемии, като едновременно с това водят до загуба на тегло (23). Всички представители са

контраиндицирани при стадий 4-5 на ХБЗ.

Екзенатид – съществуват две форми на приложение на екзенатид (ежедневна и ежеседмична), като и двете се елиминират основно чрез гломерулна филтрация и последваща протеолитична деградация. При креатининов клирънс 30-50 мл/мин (стадий 3а и 3б на ХБЗ) е необходима корекция на дозата на екзенатид, който се прилага двукратно дневно; за разлика от това екзенатид, прилаган ежеседмично е противопоказан. И двете форми на екзенатид са контраиндицирани при пациенти в стадий 4-5 на ХБЗ (24, 25).

Ликсизенатид – елиминира се чрез гломерулна филтрация, последвана от тубулна реабсорбция и метаболитна деградация (27). При креатининов клирънс 30-50 мл/мин (стадий 3а и 3б на ХБЗ) е необходимо мониториране на лечението (26). Ликсизенатид е контраиндициран при пациенти в стадий 4-5 на ХБЗ (26).

Лираглутид - метаболизира се по начин, подобен на големите протеини, без да е установен специфичен основен орган за елиминация. Не е необходимо съобразяване на дозата при стадий 2-3 на ХБЗ, за разлика от екзенатид и ликсизенатид. Противопоказан е при пациенти с 4^{-та}-5^{-та} стадий на ХБЗ, поради липса на терапевтични данни (28).

Инхибитори на натриево-глюкозен транспортер- 2 (SGLT-2 инхибитори)

SGLT-2 инхибиторите потискат глюкозната реабсорбция и предизвикват екскреция на глюкоза с урината. Те са ефективни в понижаване на гликирания хемоглобин, при нисък риск от хипогликемии и едновременно с това водят до редуция на телесното тегло (29). Този клас медикаменти, поради бъбречния си механизъм на действие, при $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ изискват корекция на дозата или са

противопоказани, основно поради намалена ефективност (30-32).

Дапаглифлозин – метаболизира се в бъбреците и черния дроб, елиминира се основно чрез бъбреците. Не се препоръчва при пациенти с 3^{-ти}-5^{-ти} стадий на ХБЗ; не е необходима корекция на дозата при стадий 2 на ХБЗ (30).

Емпаглифлозин – метаболизира се чрез глюкоронидация, без да образува активни метаболити; елиминира се 41% чрез фецеса и 54% чрез урината. Не се налага корекция на дозата при пациенти с 2^{-ри} стадий на ХБЗ, но не трябва да се въвежда при eGFR < 60 ml/min/1.73m². При пациенти, които толерират емпаглифлозин, и при които eGFR постепенно спадне под 60 ml/min/1.73m², то е необходимо дозата му да се промени до 10 мг/дневно, а приемът се преустановява когато eGFR е трайно под 45ml/min/1.73m². Противопоказан е при стадий 3b-5 на ХБЗ (31).

Канаглифлозин – метаболизира се основно чрез глюкоронидация, елиминира се непроменен с фецеса (41.5%) и като метаболити с урината (30.5%). Не се налага корекция на дозата при пациенти в стадий 2 на ХБЗ. Не трябва да се започва лечение при eGFR < 60 ml/min/1.73m². При пациенти, които толерират канаглифлозин обаче, и при които eGFR постепенно спадне под 60 ml/min/1.73m², е необходимо дозата му да се понижи на 100 мг/дневно. Противопоказан е при стадий 3b-5 на ХБЗ и при пациенти на диализно лечение (32).

Ефект на SGLT-2 инхибиторите върху протеинурията

Няколко проучвания показват ренопротективно действие на SGLT-2 инхибиторите при пациенти с ХБЗ. Вероятно тези медикаменти медиат ренопротективния си ефект чрез намаляване на интрагломерулното налягане. Инхибицията на SGLT-2 може да нормализира концентрацията на NaCl в maculadensa и да намали гломерулната хиперфилтрация и по този начин албуминурията. Този механизъм на действие може да обясни редукция на албуминурията на SGLT-2 инхибиторите (емпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин) наблюдавани в клиничните проучвания (33-35).

Таблица 1: Стадии на ХБЗ (36)

GFR- степен	GFR (ml/min/1.73m ²)	определение
1	≥ 90	нормална/висока ^a
2	60-89	леко понижена
3a	45-59	леко до умерено понижена
3b	30-44	умерено до тежко понижена
4	15-29	тежко понижена
5	< 15	бъбречна недостатъчност

Забележка: а – при липса на доказателства за бъбречна увреда, нито стадий 1, нито стадий 2 изпълват критериите за ХБЗ

Референции:

1. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673–682.
2. Fowler MJ. Microvascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77–82.
3. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med*. 2011;5(1):e35–e48.
4. Merck Serono. Glucophage (metformin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1043>. Accessed November 2015.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [The management of type 2 diabetes (CG87)]. London: National Institute for Clinical Excellence [Published May 2009]. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg87>. Accessed June 16, 2015.
6. Pfizer Limited. Minodiab (glipizide) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9851>. Accessed November 2015.
7. Wockhardt UK Limited. Glibenclamide Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30411>. Accessed November 2015.
8. Wockhardt UK Limited. Gliclazide Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27762>. Accessed November 2015.
9. Accord Healthcare Limited. Glimepiride Summary of Product Characteristics. 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25813>. Accessed November 2015.
10. Novo Nordisk Limited. Prandin (repaglinide) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18980>. Accessed November 2015.
11. Takeda. Actos (pioglitazone) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4236>. Accessed November 2015.
12. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850–886.
13. Actavis UK Ltd. Acarbose Summary of Product Characteristics; 2013. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/>

- medicine/27829. Accessed February 2016.
14. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev.* 1998;19(5):608–624.
 15. Cheng D, Fei Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e111543.
 16. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):7–18.
 17. Mori H, Okada Y, Arao T, Tanaka Y. Sitagliptin improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2014;5(3):313–319
 18. Merck Sharp and Dohme Limited. Januvia (sitagliptin) Summary of Product Characteristics;2015.Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19609>. Accessed November 2015
 19. He H, Tran P, Yin H, et al. Absorption, metabolism, and excretion of [¹⁴C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(3):536–544.
 20. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Galvus (vildagliptin) Summary of Product Characteristics;2016.Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20734>. Accessed January 2016.
 21. AstraZeneca UK Limited. Onglyza (saxagliptin) Summary of Product Characteristics. 2015; Available from:<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22315>. Accessed February 2016.
 22. Boehringer Ingelheim Limited. Trajenta (linagliptin) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25000>.Accessed November 2015.
 23. Ahren B. The future of incretin-based therapy: novel avenues – novel targets. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(Suppl 1):158–166.
 24. AstraZeneca UK Limited. Byetta (exenatide) Summary of Product Characteristics. 2016. Available from:<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19257>. Accessed January 2016.
 25. AstraZeneca UK Limited. Bydureon (exenatide) Summary of Product Characteristics; 2016. Available from:<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24665>. Accessed February 2016.
 26. Sanofi-aventis. Lyxumia (lixisenatide) Summary of Product Characteristics; 2014. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27405>. Accessed November 2015.
 27. Game F. Novel hypoglycaemic agents: considerations in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2014;126(1):14–18.

28. Novo Nordisk Limited. Victoza (liraglutide) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21986>. Accessed November 2015.
29. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):495–502.
30. AstraZeneca UK Limited. Forxiga (dapagliflozin) Summary of Product Characteristics; 2014 Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27188>. Accessed November 2015.
31. Boehringer Ingelheim Limited. Jardiance (empagliflozin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28973>. Accessed November 2015.
32. Janssen-Cilag Ltd. Invokana (canagliflozin) Summary of Product Characteristics; 2015. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28400>. Accessed February 2016
33. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85(4):962–971.
34. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al; EMPA-REG Renal Trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369–384.
35. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(5):463–473.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–163