



САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Л.Ю.Моргунов

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20

Резюме

В экономически развитых странах цирроз печени (ЦП) входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В мире от ЦП ежегодно умирают 40 млн. человек. У 6% населения РФ встречается сахарный диабет (СД). Сочетание СД у пациентов с ЦП — часто встречающаяся коморбидная патология. СД является фактором риска развития ЦП, а распространенность сочетания обоих заболеваний достаточно велика, хотя данные о частоте встречаемости разнятся. Около 80% пациентов с ЦП могут иметь нарушения обмена глюкозы, а у 30% выявляется СД. Перспективные исследования показали, что СД ассоциируется с повышенным риском развития печеночных осложнений и смерти у больных с ЦП. СД увеличивает риск осложнений ЦП любой этиологии (варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, печеночно-клеточной недостаточности) и последующего выживания. Заболеваемость, частота госпитализаций и смертность при данной сочетанной патологии весьма велики. Существуют единые механизмы, провоцирующие метаболические и аутоиммунные нарушения при развитии хронического гепатита и ЦП, приводящие к стеатозу, резистентности к инсулину, нарушению толерантности к глюкозе и развитию СД. Имеются определенные особенности оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с ЦП, анемией и нарушениями белкового обмена. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на лечение этих пациентов. Тем не менее, лишь в немногих исследованиях оценены эффективность и безопасность противодиабетических препаратов и влияние лечения СД на уровень заболеваемости и смертности у пациентов с ЦП. Ранее считалось, что при наличии ЦП единственным средством лечения остается инсулин. В настоящее время, в связи с появлением современных групп сахароснижающих препаратов, а также новых подходов к терапии СД 2 типа, эта концепция стала радикально меняться. К сожалению, вопросы коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП практически не освещены в мировой литературе. В данной работе рассматриваются вопросы коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП и печеночно-клеточной недостаточностью аналогами инсулина, бигуанидами, препаратами с инкретиновым эффектом — ингибиторами дипептидилпептидазы-4, агонистами глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторами натрийглюкозного котранспортера 2 типа. Особое внимание уделено развитию печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии у пациентов с ЦП и СД 2 типа, а также способам их профилактики и коррекции альтернативными инсулинотерапии методами.

Ключевые слова:

сахарный диабет, цирроз печени, печеночно-клеточная недостаточность, лечение, безопасность

Оформление ссылки для цитирования статьи

Моргунов Л.Ю. Сахарный диабет у пациентов с циррозом печени: новые возможности лечения. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 75-85. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-7

Для корреспонденции

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России
Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Информация о финансировании. Источника финансирования нет.

Конфликт интересов. Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017 г.



DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: NEW TREATMENT OPTIONS

L.Yu.Morgunov

A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract

In economically developed countries, cirrhosis is one of the six leading causes of death at the age of 35–60 years and ranges from 14 to 30 cases per 100 000 population. In the world 40 million people die of cirrhosis each year. At 6% of the population of the Russian Federation there is a diabetes mellitus. The combination of diabetes mellitus in patients with cirrhosis of the liver is a common comorbid pathology. Diabetes mellitus is a risk factor for the development of liver cirrhosis, and the incidence of combination of both diseases is quite high, although the frequency of occurrence varies. About 80% of patients with LC may have impaired glucose metabolism, and 30% have diabetes mellitus. Prospective studies have shown that diabetes is associated with an increased risk of developing hepatic complications and death in patients with cirrhosis of the liver. Diabetes mellitus increases the risk of complications of liver cirrhosis of any etiology (varicose veins of the esophagus, hepatic encephalopathy, hepatic-cell insufficiency) and subsequent survival. The incidence, frequency of hospitalizations and mortality from this combined pathology are very high. There are common mechanisms that provoke metabolic and autoimmune disorders in the development of chronic hepatitis and cirrhosis, leading to steatosis, insulin resistance, impaired glucose tolerance and the development of diabetes mellitus. There are certain features of the evaluation of the compensation of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver, anemia and impaired protein metabolism. Effective control of glycemia can have a beneficial effect on the treatment of these patients. However, few studies have evaluated the efficacy and safety of antidiabetic drugs and the effect of diabetes treatment on morbidity and mortality in patients with cirrhosis. Previously it was believed that in the presence of cirrhosis the only treatment remains insulin. At present, in connection with the emergence of modern groups of hypoglycemic drugs, as well as new approaches to the treatment of type 2 diabetes, this concept has radically changed. Unfortunately, the issues of correction of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver are practically not covered in the world literature. This article deals with the correction of carbohydrate metabolism in patients with cirrhosis and hepatocellular insufficiency of insulin analogs, biguanides, drugs with incretin effect — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, agonists of glucagon-like peptide-1, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 diabetes. Particular attention is paid to the development of hepatocellular insufficiency and portal hypertension in patients with cirrhosis and type 2 diabetes, as well as processes for their prevention and insulin alternative correction methods.

Keywords:

diabetes mellitus, liver cirrhosis, hepatic-cell insufficiency, treatment, safety

For citation

Morgunov L.Yu. Diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis: new treatment options. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 75–85. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-7

For correspondence

Leonid Yu. Morgunov, MD, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia, E-mail: morgunov.l.y@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6608-2825>

Information about funding. There is no source of financing.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

The article was received 11.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Плейотропные функции печени играют фундаментальную роль в регуляции обмена веществ. Многочисленные механизмы обратной связи между печенью и эндокринными органами постоянно демонстрируют, что изменение деятельности одного зачастую приводит к дисфункции другого. В частности, метаболический синдром — пандемия настоящих и будущих веков, включающий в себя резистентность к инсулину, сахарный диабет (СД), ожирение и гиперлипидемию, прочно ассоциируется со всем спектром заболеваний печени от стеатоза до цирроза печени (ЦП). Следовательно, клиническая практика должна интегрально оценить влияние сложной и тесной связи между заболеваниями печени и эндокринной системы и предотвратить развитие обусловленных ими осложнений [1].

Распространенность сахарного диабета при патологии печени

СД является широко распространенным коморбидным заболеванием у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). E. J. Raff и соавт. (2015) провели исследование с целью изучить влияние СД на прогрессирование алкогольной и неалкогольной болезни печени; ретроспективно были изучены медицинские карты 480 пациентов за период с 2004 по 2011 гг. Диагноз НАЖБП был установлен при исключении других болезней печени и употреблении алкоголя <10 г/сут, алкогольное поражение диагностировалось на основании употребления абсолютного алкоголя >40 г/сут у женщин или >60 г/сут у мужчин в течение более 5 лет. Из 480 пациентов (307 НАЖБП) у 200 больных СД выявлены различия по таким показателям, как возраст (52 ± 11 против 49 ± 11 лет; $p = 0,004$), мужской пол (48% против 57%; $p = 0,03$); наличие метаболического синдрома (49% против 30%; $p = 0,0002$), НАЖБП (80% против 56%; $p < 0,0001$), ЦП (70% против 59%; $p = 0,005$), гепатоцеллюлярной карциномы (8% против 3%; $p = 0,009$). В течение последующего 3-летнего периода наблюдения диабетиков по сравнению с лицами, не страдающими СД, имели более высокую вероятность развития ЦП (60% против 41%; $p = 0,022$). Отмечалась устойчивая тенденция к частоте развития печеночной энцефалопатии у больных СД по сравнению с недиабетиками (55% против 39%; $p = 0,053$), разницы между двумя группами в выживаемости или развитии других осложнений со стороны печени не отмечалось. Авторы считают, что наличие СД обуславливает повышенный риск развития ЦП у пациентов с алкогольной и неалкогольной болезнями печени [2]. СД 2 типа является не только фактором риска развития ЦП, но и гепатита С, он может усугубить течение инфекционного

поражения печени и способен индуцировать более низкий устойчивый ответ на противовирусное лечение. Существуют доказательства, что вирусы гепатита могут вызывать метаболические и аутоиммунные нарушения, приводящие к стеатозу, резистентности к инсулину, нарушению толерантности к глюкозе [3]. Лечение СД при ЦП также значительно повышает риск развития гипогликемии, и в то же время варианты лечения СД заметно ограничены в связи с тем, что многочисленные противодиабетические препараты либо метаболизируются печенью, либо выделяются с желчью [4].

M. J. Saeed и соавт. (2017) провели ретроспективное когортное исследование с использованием баз данных ведущего провайдера медицинской аналитики Truven Health Analytics за период 2006–2013 гг., объединяющее результаты стационарного и амбулаторного лечения. Исследовали пациентов с хроническим гепатитом с целью выявления у них декомпенсированного ЦП, проанализированы данные 75 805 пациентов, медиана наблюдения составила 1,9 года. В общей сложности у 10 317 человек (13,6% исследуемых) с хроническим гепатитом был выявлен СД. Частота декомпенсированного ЦП на 1000 человеко-лет составила 185,5 для лиц с исходным (компенсированным) ЦП и диабетом, 119,8 — для лиц с ЦП без диабета, 35,3 — для лиц без ЦП и СД и 17,1 — для лиц без ЦП и диабета. Таким образом, СД достоверно ассоциировался с повышенным риском развития как декомпенсированного ЦП (скорректированный относительный риск (ОР) 1,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–1,6), так и его дебюта (ОР 1,9; 95% ДИ 1,7–2,1) [5].

Чтобы оценить уровень смертности от заболеваний печени у пациентов с СД, проживающих в регионе Венето, Северная Италия, ретроспективно изучили данные 167 621 пациента с СД в возрасте 30–89 лет (54,6% мужчин) за период с 2007 г., оценку проводили с помощью стандартизованных коэффициентов смертности за 2008–2010 гг. Оценивались основная причина смерти в зависимости от основной этиологии: вирусной, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. Анализ основывался на 473 374 человеко-годах наблюдения и 17 134 летальных исходах. Стандартизованный коэффициент смертности от хронических заболеваний печени у пациентов с диабетом составил 2,47 (95% ДИ 2,19–2,78) у мужчин и 2,70 (95% ДИ 2,24–3,23) у женщин. Данные коэффициенты составили 2,17 (95% ДИ 1,90–2,47), 2,25 (95% ДИ 1,98–2,54) и 2,86 (95% ДИ 2,65–3,08) для болезней печени вирусной этиологии, алкогольной и неалкогольной жировой болезни соответственно. Оказалось, что больные СД имеют в 2–3 раза более высокий риск

смерти от ЦП, а ранняя диагностика и лечение могут оказывать благоприятное клиническое воздействие на выживаемость пациентов с СД [6].

СД, ассоциированный с ЦП, увеличивает риск смертности в европейских странах, но мало что известно об этой взаимосвязи в азиатских популяциях. G. B. Goh и соавт. (2016) изучили влияние СД на риск развития ЦП и смертности от него среди китайского населения Сингапура. Было проведено проспективное когортное исследование 63 275 лиц в возрасте 45–74 лет в период с 1993 по 1998 гг. Смертность от ЦП определялась в соответствии с реестром общенациональной смертности с поправкой на факторы риска. В течение дальнейшего периода наблюдения (16,9 лет) отмечено 133 случая смерти от ЦП. СД оказался ассоциированным с повышенным риском смертности от ЦП (отношение рисков [ОР] 2,80; 95% ДИ 2,04–3,83) как вирусного (ОР 2,20; 95% ДИ 1,18–4,11), так и невирусного происхождения (ОР 3,06; 95% ДИ 2,13–4,41). Связанная с СД и ЦП смертность оказалась выше у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) менее 23 кг/м² (ОР 7,11; 95% ДИ 3,42–14,79) по сравнению с более высоким ИМТ (ОР 2,28; 95% ДИ 1,20–4,35) ($p = 0,02$). Таким образом, СД оказался фактором риска смертности от ЦП, особенно как исхода невирусного гепатита в популяции с ИМТ, считающимся низким или нормальным для азиатских пациентов [7].

K. K. Byrd и соавт. (2015) провели анализ госпитализаций взрослых американцев с хроническими заболеваниями печени, ассоциированными с СД, за период с 2001 по 2012 гг. Использовалась репрезентативная выборка базы данных госпитализаций, рассчитывался средний годовой скорректированный по возрасту показатель госпитализации и 95% ДИ. Общий коэффициент с поправкой на возраст ассоциированной с заболеваниями печени, госпитализации среди взрослых с диабетом (1680,9 на 100 тыс. населения; 95% ДИ 1577,2–1784,6) был примерно в четыре раза выше, чем у лиц без диабета (424,2 на 100 тыс. населения; 95% ДИ 413,4–435,1). Скорректированные по возрасту показатели госпитализации взрослых с ЦП с и без диабета возросли на 59% и 48% соответственно за период с 2001–2002 по 2011–2012 гг. ($p < 0,001$). Госпитализации, обусловленные гепатитом С, хроническим гепатитом и ЦП, составили самую большую долю в общем объеме госпитализаций с печеночной патологией среди взрослых с диабетом [8].

L. Poreira и соавт. (2010), используя базы данных органов здравоохранения провинции Онтарио (1994–2006), провели ретроспективное когортное исследование с целью оценить подверженность риску развития заболеваний печени у взрослых

с СД. В изучаемую группу вошли 438 069 пациентов с впервые диагностированным СД. Группу сравнения составили 2 059 708 взрослых без диабета, соответствующие основной группе по году рождения, полу и региону проживания. Исключались лица с ранее диагностированным заболеванием печени или любой болезнью, ассоциированной с приемом алкоголя. Как результат оценивалось последующее развитие ЦП печени, ПН и ее осложнений, а также произведенная пересадка печени. Показатель заболеваемости ЦП составил 8,19 на 10 000 человеко-лет среди пациентов с впервые выявленным диабетом и 4,17 на 10 000 человеко-лет у пациентов без диабета. Скорректированное значение ОР оставило 1,92 (95% ДИ 1,83–2,01). После поправки на возраст, доход, показатели доступности медико-санитарной помощи, артериальную гипертензию, дислипидемию, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, ОР составил 1,77 (95% ДИ 1,68–1,86). Таким образом, взрослые с впервые диагностированным диабетом оказались подвержены более высокому риску развития ЦП [9].

Особенности СД при циррозе печени

Около 80% пациентов с ЦП могут иметь нарушения обмена глюкозы, а у 30% выявляется СД. Перспективные исследования показали, что СД ассоциируется с повышенным риском развития печеночных осложнений и смерти у больных с ЦП. СД может способствовать развитию ПН путем активации воспаления и фиброза вследствие увеличения митохондриальной окислительного стресса, опосредованного адипокинами. Эффективный контроль гликемии может оказать благоприятное влияние на лечение этих пациентов. Тем не менее лишь немногие исследования оценили эффективность и безопасность противодиабетических препаратов и влияние лечения СД на уровень заболеваемости и смертности у пациентов с ЦП. Кроме того, пероральные сахароснижающие препараты и инсулин могут вызывать гипогликемию и лактацидоз, так как большинство из этих агентов метаболизируется в печени. Перспективными оказались недавние сообщения, касающиеся использования ингибиторов SGLT2, а также новых препаратов с инкретиновым эффектом, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и дипептидилпептидазы-4 [10].

У больных с ЦП может встречаться как СД 2 типа, так и гепатогенный диабет, развившийся как следствие ПН и портальной гипертензии. L. B. Elkrif и соавт. (2016) представили обзор, в котором описали возможные патофизиологические механизмы, объясняющие происхождение такого диабета. ЦП ассоциирован с системой portoкавальных шунтов,

а также уменьшением массы гепатоцитов, что негативно отражается на клиренсе инсулина в печени и способствует повышению резистентности к нему. Кроме того, ЦП связан с повышением уровня гликирования конечных продуктов и индуцированных гипоксией факторов, которые могут играть определенную роль в развитии СД. Диабет оказался независимым фактором неблагоприятного прогноза у больных с ЦП, в частности, был ассоциирован с возникновением таких его осложнений, как асцит, печеночная энцефалопатия и бактериальные инфекции [11].

Нарушения метаболизма глюкозы могут быть ассоциированы с увеличением резистентности к инсулину. Ключевую роль в развитии СД 2 типа играет транспортер глюкозы GLUT4, один из важнейших переносчиков глюкозы. Для изучения механизма резистентности к инсулину у пациентов с ЦП проводили измерения индекса чувствительности к инсулину, содержания белка GLUT4 (с помощью Вестерн-блоттинга), а также мРНК скелетных мышц методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией у здоровых людей и пациентов с ЦП. Результаты показали, что уровни глюкозы, инсулина и С-пептида в группе ЦП были выше, а индекс чувствительности к инсулину ниже, чем в контрольной группе; чувствительность к инсулину прогрессивно уменьшалась при снижении функции печени [12].

Изучая уровни иммунореактивного инсулина и С-пептида у 40 человек с ЦП различных классов по Чайлд-Пью в течение 5 лет, D. Sâmpolean и соавт. (2005) пришли к выводу, что смертность и развитие ПН оказались значительно выше у больных СД, а также у пациентов с более низкой секрецией инсулина. Гипосекреция инсулина (низкие уровни ИРИ, С-пептида) постоянно выявлялась у пациентов с ЦП. Авторы подтвердили, что возникновение СД при ЦП является предиктором плохого прогноза [13].

Определение уровня HbA_{1c} и гликированного альбумина у пациентов с ЦП имеет свои особенности. С целью оценки диагностического значения гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и гликированного альбумина (ГА) при гипергликемии у больных ЦП проводилось исследование, в котором приняли участие 100 пациентов. Они были разделены на 2 группы: с анемией и без нее, границей раздела служил уровень Hb 110 г/л. Группа без анемии была дополнительно разделена на две: с низким уровнем сывороточного альбумина (<30 г/л) и нормальным (от 30 до <40 г/л). Сто пациентов с СД 2 типа без ЦП были включены в качестве контрольной группы. Для статистического анализа исследовались уровни HbA_{1c}, ГА, глюкозы в плазме натощак (ГПН), постпрандиальной гликемии. Уровень HbA_{1c} у пациентов

с ЦП и анемией, как правило, оказывался ниже, чем у пациентов с СД 2 типа без ЦП [(6,76 ± 2,20)% против (7,34 ± 1,23)%, p = 0,06]; хотя уровень ГА [(19,10 ± 7,47)% против (16,68 ± 2,90)%, p < 0,01] и постпрандиальной гликемии [(12,09 ± 3,39) ммоль/л против (10,84 ± 2,95) ммоль/л, p < 0,05] были значительно выше, чем в группе «чистого» СД. У пациентов без анемии в группе ЦП с уровнем альбумина <30 г/л отмечались достоверно более высокие уровни HbA_{1c}, чем у пациентов с нормальным его уровнем (то же касалось ГА) и страдающих СД 2 типа (альбумин ≥40 г/л) [(18,79 ± 2,28)% против (16,71 ± 2,42)% и (16,73 ± 2,96)%, p < 0,01] [3]. Уровни HbA_{1c} у пациентов с ЦП без анемии и в группе СД существенно не различались (p > 0,05); то же самое отмечалось в отношении уровня ГА у пациентов с ЦП без анемии с нормальным уровнем альбумина и группы с СД (p > 0,05). HbA_{1c} имел положительную корреляцию с глюкозой плазмы натощак и постпрандиальной гликемией у пациентов с ЦП (ГПН: r = 0,45, p < 0,001; постпрандиальная: r = 0,33, p = 0,001) и СД (ГПН: r = 0,76, p < 0,001; постпрандиальная: r = 0,81, p < 0,001). ГА также положительно коррелировал с ГПН и постпрандиальной гликемией при ЦП (ГПН: r = 0,48, p < 0,001; постпрандиальная: r = 0,39, p < 0,001) и СД (ГПН: r = 0,74, p < 0,001; постпрандиальная: r = 0,76, p < 0,001). Авторы исследования пришли к выводу, что нерационально использовать показатель HbA_{1c} для оценки компенсации углеводного обмена у пациентов с ЦП с анемией и показатель ГА у пациентов с уровнем сывороточного альбумина <30 г/л [14].

Печеночная энцефалопатия, портальная гипертензия и сахарный диабет

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является основной когнитивной дисфункцией у пациентов с ЦП, резко ухудшающей прогноз. В ее развитии решающую роль играют гипераммониемия и воспаление. Тем не менее, у некоторых пациентов ПЭ проявляется без гипераммониемии. Это привело к необходимости исследовать другие факторы, которые могут действовать синергически, вызывая данное осложнение. Оказалось, СД и резистентность к инсулину, высвобождая и усиливая действие провоспалительных цитокинов, также обеспечивали развитие ПЭ у пациентов с ЦП. СД 2 типа может ухудшить течение ПЭ различными механизмами, которые включают повышение активности глутаминаз, нарушение моторики кишечника и бактериальную транслокацию [15].

Чтобы определить, повышает ли СД риск развития ПЭ у пациентов с ЦП, было проведено исследование с участием 1198 пациентов; исключались имеющие исходную ПЭ или диагностированную на момент рандомизации; наблюдение проводи-

лось в течение последующего года. Для оценки состояния использовался метод регрессии Кокса с поправкой на пол, возраст, степень тяжести асцита, этиологию ЦП, класс тяжести ЦП по Чайлд–Пью, уровни креатинина, билирубина, МНО, натрия, калия, альбумина, тромбоцитов, лечение лактулозой, бензодиазепинами, барбитуратами, спиронолактоном и другими калийсберегающими диуретиками, фуросемидом. Из оставшихся 862 пациентов у 193 (22%) имел место СД. В общей сложности у них было отмечено 115 эпизодов печеночной энцефалопатии. Хотя количество пациентов с СД и ЦП класса С по Чайлд–Пью было меньшим, чем пациентов с ЦП без СД (13% против 23%), у них имел место более высокий совокупный кумулятивный риск развития ПЭ (26,0% против 15,8%), степень энцефалопатии оказалась выше, чем у недиабетиков с ЦП (64% против 42% эпизодов 3-й или 4-й степени, $p = 0,01$; ДИ 1,20–2,87). Таким образом, СД повышал риск развития ПЭ у пациентов с ЦП и асцитом [16].

Эти данные подтверждаются результатами исследования Z. Butt и соавт. (2013), изучавшими ассоциацию СД с распространенностью и тяжестью ПЭ у пациентов с декомпенсированным ЦП. Для оценки тяжести ПЭ применялась шкала Уэст–Хейвена, участие в исследовании приняли 352 пациента. Выполнялось подробное клинико-биохимическое исследование, оценка проводилась с использованием критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Печеночная энцефалопатия была отмечена у 50,3% больных; у 118 пациентов имел место СД (33,5%). У пациентов с СД выявлялась значительно более высокая тяжесть ПЭ ($p = 0,01$), чем у пациентов без СД. При этом не отмечалось никаких существенных различий между двумя группами по классам Чайлд–Пью, степени тяжести ЦП по шкале MELD, наличию асцита и варикозно расширенных вен пищевода. В возрастном и гендерном анализе подгрупп у пациентов пожилого возраста и у мужчин с СД выявлено значительно больше случаев развития ПН ($p = 0,02$ и $0,03$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что СД ($p = 0,03$) и пожилой возраст ($p = 0,006$) оказались независимо ассоциированы с ПЭ, в то время как ассоциация с полом была незначимой [17].

СД увеличивает риск осложнений ЦП любой этиологии и последующего выживания. Тем не менее влияние СД на развитие кровотечений из варикозно расширенных гастроэзофагеальных вен остается неясным. Целью исследования С. Н. Yang и соавт. (2014) было выяснить, является ли СД независимым фактором риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода. В проспективном исследовании приняли участие в общей сложности 146 пациентов с ЦП (75 с классом А по Чайлд–Пью, 40 — с классом

В и 31 — с классом С). Ретроспективно оценивались данные клинических и биохимических характеристик, наличие асцита, варикозно расширенных вен пищевода, ПЭ и спонтанного бактериального перитонита. Из 146 пациентов у 37 (25%) имел место СД. У пациентов с СД отмечались значительно более высокая степень ЦП по классификации Чайлд–Пью (классы В/С ($p = 0,043$)), ПН ($p = 0,002$), наличие варикозно расширенных вен пищевода ($p = 0,006$) по сравнению с пациентами без СД. На основе пошагового множественного логистического регрессионного анализа было показано, что классы ЦП В и С по Чайлд–Пью [отношение шансов (OR) = 4,90, $p = 0,003$] и СД (OR = 2,99, $p = 0,022$) были идентифицированы как независимые предикторы варикозно расширенных вен пищевода. При анализе подгрупп СД оказался независимо ассоциирован с варикозно расширенными венами пищевода у пациентов с ЦП [18].

Лечение сахарного диабета у пациентов с циррозом печени

Анализ литературы, посвященный влиянию ПН на фармакокинетику сахароснижающих средств, а также соотношению эффективность/безопасность в клинической практике при их использовании у больных СД и ЦП, показал, что почти нет опубликованных исследований, посвященных лечению метформином, сульфонилмочевинной, тиазолидиндионами и ингибиторами α -глюкозидаз у больных с ПН. Имеются единичные специальные исследования, посвященные фармакокинетики глинидов, иДПП-4 и ингибиторов SGLT2 у больных с различной степенью ПН. В них было показано, что использование сульфонилмочевины может представлять опасность при ПН; а также следует проявлять осторожность при применении метформина у таких пациентов [19]. Глиниды из-за печеночного метаболизма и элиминации с желчью не могут применяться у больных с ПН [20]. Применение троглитазона четко ассоциировалось с развитием тяжелой ПН, что привело к его уходу с рынка в 2000 г. Точный механизм его токсичности оставался неясным, предполагалось, что образование реактивных метаболитов может играть важную роль в гепатотоксичности, что подтвердило исследование S. Saha с соавт. (2010) и таким образом закрыло путь к его использованию у пациентов с ПН [21].

Назначение исключительно инсулина при ПН у больных с ЦП представляется настолько естественным, что вопрос в медицинской периодике априори не рассматривается. Тем не менее свою нишу в коррекции углеводного обмена у пациентов с ЦП поспешили занять его аналоги.

Инсулин деглудек является базальным аналогом

человеческого инсулина сверхдлительного действия; после подкожной инъекции в подкожном депо формируются растворимые мультигексамеры, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание препарата в кровяное русло, обеспечивающее стабильный гипогликемический эффект. Целью исследования V. Kurčová и соавт. (2014) было изучение влияния ПН на фармакокинетику деглудека. Двадцати четырем пациентам, разделенным на 4 группы по 6 человек в зависимости от уровня ПН (с нормальной функцией печени и классами ПН по Чайлд–Пью А, В и С), однократно вводили инсулин деглудек подкожно в дозе 0,4 ЕД/кг. У исследуемых брали образцы крови и мочи в течение 120 ч после введения препарата для измерения параметров фармакокинетики инсулина. У пациентов с ПН не наблюдалось никаких различий в фармакокинетике (площади под кривой «концентрация–время» в течение 120 ч, максимальной концентрации инсулина, объема распределения и общего клиренса) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени [22].

Для сравнения метаболического контроля при использовании инсулина лизпро и рекомбинантного простого человеческого инсулина у пациентов с СД 2 типа и компенсированным неалкогольным ЦП S. Gentile и соавт. (2015) провели исследование, охватывающее период 24 нед. Больным проводили непрерывный мониторинг уровня глюкозы в конце каждого периода лечения с последующим стандартным пищевым тестом на введение 12 ЕД инсулина лизпро или простого человеческого инсулина. Мониторинг показал более высокие гликемические экскурсии при введении простого человеческого инсулина, чем лизпро ($p < 0,01$) с более низким уровнем гликемии в поздней фазе ($p < 0,05$) и еще большим в ночное время ($p < 0,01$). У получающих инсулин лизпро отмечались более низкие уровни глюкозы после приема пищи и в ранний и поздний постпрандиальный период, что позволило считать его препаратом выбора среди инсулинов для пациентов с СД 2 типа и компенсацией ЦП [23].

Остается неясным, безопасно ли использовать у больных с ПН препараты, в основе действия которых лежит инкретиновый эффект. С. В. Giorda и соавт. (2014) представили данные литературного обзора, посвященного препаратам с инкретиновым эффектом, применяемым у пациентов с СД и нарушением функции печени. Резюмируя обобщенные данные, авторы указали на недостаточный объем доказательств для применения данных препаратов при ПН у пациентов с СД. Было показано, что, несмотря на анализ специальных клинических исследований, большинство мер предосторожности

лишь отражают недостаток знаний об эффективности и безопасности инкретинов при ЦП [24].

В представленном A. J. Scheen (2014) обзоре обобщены имеющиеся данные относительно использования инкретинов у пациентов с различной степенью ПН, причем безопасность лечения была тщательно проанализирована в крупных клинических исследованиях. Наблюдались лишь умеренные изменения фармакокинетических характеристик иДПП-4, предположительно не представляющих серьезной клинической значимости. Агонисты рецепторов ГПП-1 экскретируются почками, а не метаболизируются в печени, но конкретные параметры фармакокинетики у пациентов с ПН были описаны только у лираглутида. Никаких существенных изменений уровня ферментов печени ни при лечении иДПП-4, ни агонистами рецептора ГПП-1, применяемыми по отдельности или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами, в клинических исследованиях длительностью до 2 лет не отмечалось. Предварительные данные свидетельствуют о том, что лечение инкретинами может быть эффективным у пациентов с хроническими заболеваниями печени, но следует проявлять осторожность, особенно у пациентов с тяжелым ЦП, из-за отсутствия клинического опыта инкретиновой терапии у таких пациентов [25].

Вилдаглиптин — эффективный иДПП-4, обладающий хорошей переносимостью. Препарат метаболизируется путем гидролиза и выводится с почками, имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий и хорошо переносится пациентами пожилого возраста. Индекс массы тела и пол не оказывают существенного влияния на его фармакокинетику. Отмена препарата рекомендуется лишь при увеличении активности трансаминаз более чем в 2,5 раза у пациентов с нарушением функции печени. Таким образом, применение вилдаглиптина у пациентов с ЦП целесообразно, хотя терапия должна быть индивидуализирована. Недостаток данных в популяционных исследованиях пациентов, страдающих ПН и СД, пока ограничивает его применение [26].

Клинические исследования линаглиптина продемонстрировали значимое снижение уровня HbA_{1c} при СД 2 типа у пациентов с ЦП. Несмотря на то, что линаглиптин имеет печеночный путь элиминации, никакой коррекции дозы у больных с ПН, а также у пожилых или пациентов с ожирением не требуется [27].

Фармакокинетику и переносимость саксаглиптина и его фармакологически активного метаболита, 5-гидроксисаксаглиптина, у диабетиков с легкой, умеренной или тяжелой ПН сравнивали с его метаболитом у здоровых взрослых испытуемых. Было проведено два открытых исследования введения

одноразовых доз препарата в параллельных группах. Пациенты получали разовую дозу саксаглиптина 10 мг. По сравнению со здоровыми людьми, подобранными по возрасту, массе тела, полу, значения AUC_{∞} для саксаглиптина были на 10%, 38% и 77% выше у пациентов с легкой, умеренной или тяжелой ПН соответственно. Эти величины были на 22%, 7% и 33% ниже в отношении 5-гидроксисаксаглиптина по сравнению со здоровыми субъектами. Никакой корректировки дозы для людей с любой степенью ПН не потребовалось [28].

Ситаглиптин выделяется почками в неизменном виде, лишь небольшое количество (около 16%) подвергается печеночному метаболизму. Основная цель открытого исследования E. M. Migoуа и соавт. (2009), состояла в оценке влияния умеренной ПН на фармакокинетику ситаглиптина. Десяти пациентам с умеренной ПН (баллы Чайлд–Пью варьировались от 7 до 9) и 10 здоровым лицам из контрольной группы, сопоставимых для каждого пациента по расе, полу, возрасту (± 5 лет) и индексу массы тела ($IMT \text{ кг/м}^2 \pm 5\%$) однократно давали 100 мг ситаглиптина. После получения каждой дозы собирали образцы крови и мочи для оценки фармакокинетики препарата. Средние значения AUC (0-бесконечность) и $Stax$ для ситаглиптина оказались незначительно ($p > 0,050$) выше у пациентов с умеренной ПН по сравнению со здоровыми субъектами на 21% и 13% соответственно, которые не расценивались как клинически значимые. Ситаглиптин, как правило, хорошо переносился; все побочные явления были временными и оценены как легкой интенсивности; умеренная ПН не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику ситаглиптина [29].

Целью проведенной нами в 2011 г. работы являлась оценка эффективности применения иДПП-4 ситаглиптина в сравнении с инсулинотерапией у пациентов с тяжелой ПН. В исследовании приняли участие 38 пациентов с ЦП, тяжелой ПН и СД 2 типа, разделенных на 2 группы. Средний возраст пациентов группы 1 (18 человек) составил $49,3 \pm 4,1$ года, группы 2 (20 человек) — $51,8 \pm 3,3$ года, средняя длительность СД 2 типа в группе 1— $7,8 \pm 2,8$ года, в группе 2— $6,8 \pm 3,4$ года. Функциональное состояние печени оценивалось по шкале Чайлд–Пью; в группе 1 сумма баллов составила $10,25 \pm 1,25$, в группе 2— $11,5 \pm 1,5$. У всех пациентов отмечался асцит (от легкого до напряженного). Средний уровень билирубина в группе 1 составил $58 \pm 11,4$ мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) — $55,8 \pm 5,7\%$, уровень альбумина — $34,2 \pm 5,5$ г/л; в группе 2 — средний уровень билирубина — $61,7 \pm 8,6$ мкмоль/л, ПТИ $58,1 \pm 4,8\%$, уровень альбумина — $29,5 \pm 3,2$ г/л. Уровень HbA_{1c} в группе 1 составил $8,9 \pm 1,1\%$, в группе 2— $7,8 \pm 2,8\%$.

Пациентам группы 1 был назначен ситаглиптин в дозе 100 мг однократно утром, пациентам группы 2 — инсулин короткого действия в режиме многократных инъекций. Все пациенты получали необходимую диету, сорбенты и гепатопротекторы. Через 2 мес от начала лечения функциональное состояние печени по шкале Чайлд–Пью существенно не изменилось. Уровень HbA_{1c} в группе 1 снизился до $7,3 \pm 2,1\%$, в группе 2 — до $6,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Количество гипогликемических состояний в группе 1 составило 3 за 2 месяца, в группе 2—28 (из них 22 — легкой степени, 6 — тяжелой) ($p < 0,001$). Мы полагаем, что у пациентов с ЦП, тяжелой ПН и СД 2 типа в качестве препарата выбора может использоваться ситаглиптин [30]. Аналогичные результаты мы получили в отношении саксаглиптина, который был назначен 10 пациентам с СД и декомпенсированным ЦП [31]. S. Ali и соавт. (2013), изучив свойства саксаглиптина, пришли к выводу о его безопасном и длительном применении у больных с ПН и СД. Снижение суточной дозы было рекомендовано лишь при совместном использовании с ингибитором СYP3A4/A5 [32].

В 2014 г. Scheen A. J. представил результаты широкого анализа фармакокинетических и токсикологических характеристик ингибиторов SGLT2, применяемых в том числе при ПН. Основное внимание уделялось трем препаратам (дапаглифлозину, канаглифлозину, эмпаглифлозину), которые получали здоровые добровольцы, пациенты с СД 2 типа (однократная доза и регулярное применение) и лица с ПН. Все три препарата обладали отличной биодоступностью при пероральном приеме, низкой кумуляцией и почечным клиренсом, отсутствием активных метаболитов и ограниченной склонностью к лекарственным взаимодействиям; длительный период полувыведения позволяет применять их 1 р/сут. Клинически значимых изменений фармакокинетических параметров у пациентов с СД 2 типа и легкой и умеренной ПН не наблюдалось [33].

S. Macha и соавт. (2014) опубликовали результаты открытого, проводимого в параллельных группах исследования, посвященного влиянию ПН на фармакокинетику, безопасность и переносимость ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина. 36 пациентов (по 8 пациентов с легкой, средней или тяжелой ПН по классу Чайлд–Пью) и 12 из контрольной группы с нормальной функцией печени получали 50 мг препарата однократно. После достижения пиковых уровней его концентрация в плазме двухфазно снижалась. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени средние соотношения (90% ДИ) площади под кривой (0- ∞) и $Stax$ составили 123,15% (98,89–153,36) и 103,81% (82,29–130,95) соответственно у пациентов с умеренной ПН, 146,97%

(118,02–183,02) и 123,31% (97,74–155,55) у пациентов с ПН средней степени тяжести и 174,70% (140,29–217,55) и 148,41% (117,65–187,23) у пациентов с тяжелой ПН. Нежелательные явления, все — легкой или умеренной интенсивности, были отмечены у 3 пациентов с легкой ПН, 2 — с тяжелой и 6 пациентов — с нормальной функцией печени. Эмпаглифлозин хорошо переносился пациентами с ЦП, увеличение дозы не оказало влияния на функцию печени, поэтому никакой корректировки дозы у больных с ПН не потребовалось [34].

Ипраглифлозин — мощный селективный SGLT2, успешно применяемый в Японии. Ипраглифлозин метаболизируется в печени в виде пяти фармакологически неактивных веществ (M1, M2, M3, M4 и M6). В открытом исследовании в параллельных группах 16 пациентов (8 с умеренной ПН (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) и 8 здоровых лиц из контрольной группы) получали однократную дозу 100 мг ипраглифлозина перорально. Определялись концентрации препарата и его метаболитов в плазме, регистрировались нежелательные явления. Средние геометрические соотношения (90% ДИ) — достижение C_{max} и AUC_{∞} для ипраглифлозина составили 127% (93–173%) и 125% (94–166%) соответственно у пациентов с умеренной ПН по сравнению с контролем. Летальных исходов, серьезных нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, не отмечалось. Умеренная ПН не оказала влияния на фармакокинетику препарата и его основной метаболит M2 [35].

Два открытых исследования (2014) оценивали фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность лечения канаглифлозином у пациентов с ПН. Участники исследования (по 8 в каждой группе) были разделены на имеющих нормальную функцию печени, легкую ПН (5 или 6 баллов по шкале Чайлд–Пью), а также ПН средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью), которые получали однократную дозу канаглифлозина 300 мг перорально. C_{max} и площади под кривой (ППК) $0-\infty$ различались <11% у групп с нормальной печеночной функцией и легкой и умеренной ПН; при легкой или умеренной ПН фармакокинетика канаглифлозина не менялась [36]. Аналогичные данные получены и в отношении дапаглифлозина [37].

В последнее время метформин продемонстрировал высокий потенциал в качестве профилактического и терапевтического средства для лечения широкого спектра заболеваний, включая болезни печени. В систематическом обзоре баз данных MEDLINE PubMed и Ovid MEDLINE за период с 2000 по март 2015 гг. метформин продемонстрировал ряд биохимических эффектов, которые

предполагали возможность его применения при лечении хронических заболеваний печени, в частности в контексте воздействия на резистентность к инсулину и воспаление. Применение метформина оказалось безопасным у пациентов с ЦП и обеспечивало увеличение выживаемости. Хотя нет достаточных доказательств возможностей использования метформина в адъювантной терапии хронических заболеваний печени, существуют веские подтверждения его клинико-лабораторной эффективности у пациентов с СД и ЦП при длительном лечении [38].

Риски и преимущества применения метформина у больных с ЦП и диабетом остаются предметом дискуссий. Лечение бигуанидами, как правило, прекращается, как только диагностируется ЦП из-за опасения повышенного риска развития их побочных эффектов у больных с ПН. Исследование X. Zhang с соавт. (2014) имело целью установить, улучшает ли метформин выживаемость пациентов с диабетом после установления диагноза ЦП. В период с 2000 по 2010 гг. обследованы 250 пациентов, получавших метформин на момент установления этого диагноза; данные брали ретроспективно из медицинской документации. Оценку выживаемости больных, продолжавших или прекративших лечение метформином, проводили с помощью логарифмического рангового теста. ОР и 95% ДИ рассчитывались с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. 172 пациента продолжили лечение метформином, а 78 — прекратили. Пациенты, продолжившие терапию метформином, имели значительно большую медиану выживаемости, чем прекратившие лечение (11,8 против 5,6 года в целом, $p < 0,0001$; 11,8 против 6,0 лет для пациентов с классом А тяжести ЦП по Чайлд–Пью, $p = 0,006$ и 7,7 по сравнению с 3,5 годами для страдающих ЦП с классами В и С, $p = 0,04$ соответственно). После корректировки других переменных продолжение лечения метформином осталось независимым предиктором лучшей выживаемости, ОР составило 0,43 (95% ДИ 0,24–0,78; $p = 0,005$). Ни у одного из пациентов не развился метформин-ассоциированный лактацидоз в течение всего периода наблюдения. Таким образом, продолжение лечения метформином после установления диагноза ЦП снизило риск смерти на 57%. Авторы полагают, что терапию метформином следует продолжать у больных СД и ЦП, если нет специфических противопоказаний [39]. Метформин также оказал позитивное влияние на прогноз у пациентов с ЦП как исхода вирусного гепатита С, продемонстрировал снижение заболеваемости ЦП и ассоциированной с ним летальности (уровень доказательности II) [40].

Таким образом, проблема лечения СД при ЦП и ПН пока в достаточной мере не освещена в литературе. Тем не менее существует множество альтернативных инсулинотерапии методов коррекции углеводного обмена у таких пациентов. Тщательно взвешенные риски позволяют корректировать СД

у пациентов с ПН иДПП-4, агонистами ДПП-1, метформином, ингибиторами SGLT-2. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, с целью улучшения выживаемости и качества жизни таких больных.

Список литературы/References

1. Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Aug; 27 (4): 553–63. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.014
2. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K, Singal AK. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. *J Clin Transl Hepatol.* 2015 Mar; 3 (1): 9–16. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00001
3. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci.* 2016 Feb; 61 (2): 371–80. DOI: 10.1007/s10620-015-3907-2
4. Haluzík M. The treatment of diabetes in patients with liver and renal impairment. *Vnitr Lek.* 2015 Apr; 61 (4): 304–11.
5. Saeed MJ, Olsen MA, Powderly WG, Presti RM. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Risk of Developing Decompensated Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Jan; 51 (1): 70–76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000566
6. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jul; 109 (7): 1020–5. DOI: 10.1038/ajg.2014.132
7. Goh GB, Pan A, Chow WC, Yuan JM, Koh WP. Association between diabetes mellitus and cirrhosis mortality: the Singapore Chinese Health Study. *Liver Int.* 2016 Aug 27. DOI: 10.1111/liv.13241
8. Byrd KK, Mehal JM, Schillie SF, Holman RC, Haberling D, Murphy T. Chronic Liver Disease-Associated Hospitalizations Among Adults with Diabetes, National Inpatient Sample, 2001–2012. *Public Health Rep.* 2015 Nov-Dec; 130 (6): 693–703. DOI: 10.1177/003335491513000619
9. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ.* 2010 Aug 10; 182 (11): E526–31. DOI: 10.1503/cmaj.092144
10. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Pérez JZ. The treatment of diabetes mellitus of patients with chronic liver disease. *Ann Hepatol.* 2015 Nov-Dec; 14 (6): 780–8. DOI: 10.5604/16652681.1171746
11. Elkrief L, Rautou PE, Sarin S, Valla D, Paradis V, Moreau R. Diabetes mellitus in patients with cirrhosis: clinical implications and management. *Liver Int.* 2016 Jul; 36 (7): 936–48. DOI: 10.1111/liv.13115
12. Shan WF, Chen BQ, Zhu SJ, Jiang L, Zhou YF. Effects of GLUT4 expression on insulin resistance in patients with advanced liver cirrhosis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011 Aug; 12 (8): 677–82. DOI: 10.1631/jzus.B1100001
13. Sâmpolean D, Leach N, Suciuc I. The prognosis significance of insulin secretion in liver cirrhosis. *Rom J Intern Med.* 2005; 43 (1–2): 153–6.
14. Shao F, Li Q, Jia W. The clinical application of glycosylated hemoglobin A1c and glycated albumin values in cirrhosis patients with hyperglycemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2015 Jun; 54 (6): 506–10.
15. Ampuero J, Ranchal I, del Mar Díaz-Herrero M, del Campo JA, Bautista JD, Romero-Gómez M. Role of diabetes mellitus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013 Jun; 28 (2): 277–9. DOI: 10.1007/s11011-012-9354-2
16. Jepsen P, Watson H, Andersen PK, Vilstrup H. Diabetes as a risk factor for hepatic encephalopathy in cirrhosis patients. *J Hepatol.* 2015 Nov; 63 (5): 1133–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.007
17. Butt Z, Jadoon NA, Salaria ON, Mushtaq K, Riaz IB, Shahzad A, et al. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *J Diabetes.* 2013 Dec; 5 (4): 449–55. DOI: 10.1111/1753-0407.12067
18. Yang CH, Chiu YC, Chen CH, Chen CH, Tsai MC, Chuah SK, et al. Diabetes mellitus is associated with gastroesophageal variceal bleeding in cirrhotic patients. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014 Oct; 30 (10): 515–20. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.06.002
19. Scheen AJ. Pharmacokinetic and toxicological considerations for the treatment of diabetes in patients with liver disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Jun; 10 (6): 839–57. DOI: 10.1517/17425255.2014.902444
20. Blicklé JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. *Diabetes Metab.* 2006 Apr; 32 (2): 113–20.
21. Saha S, New LS, Ho HK, Chui WK, Chan EC. Investigation of the role of the thiazolidinedione ring of troglitazone in inducing hepatotoxicity. *Toxicol Lett.* 2010 Feb 1; 192 (2): 141–9. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.10.014
22. Kupčová V, Arold G, Roepstorff C, Højbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014 Feb; 34 (2): 127–33. DOI: 10.1007/s40261-013-0154-1
23. Gentile S, Guarino G, Strollo F, Romano M, Genovese S, Masarone M, Ceriello A. Lispro insulin in people with non-alcoholic liver cirrhosis and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Mar; 113: 179–86. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.12.006
24. Giorda CB, Nada E, Tartaglino B. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine.* 2014 Aug; 46 (3): 406–19. DOI: 10.1007/s12020-014-0179-0

25. Scheen AJ. Pharmacokinetics in patients with chronic liver disease and hepatic safety of incretin-based therapies for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Sep; 53 (9): 773–85. DOI: 10.1007/s40262-014-0157-y
26. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 Apr; 10 (4): 599–608. DOI: 10.1517/17425255.2014.889683
27. Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 May 22;5 (1):25. DOI: 10.1186/1758-5996-5-25
28. Boulton DW, Li L, Frevert EU, Tang A, Castaneda L, Vachharajani NN, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Apr; 50 (4): 253–65. DOI: 10.2165/11584350-000000000-00000
29. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, Luo WL, Lasseter KC, Dilzer SC, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol.* 2009; 16 (1): e165–70
30. Моргунов Л. Ю. Новые возможности коррекции углеводного обмена у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. 2011; 1 (33): 229./Morgunov LYu. Novye vozmozhnosti korrektsii uglevodnogo obmena u patsientov s tyazheloi pechenochnoi nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom tipa 2. Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. Prilozhenie. 2011; 1 (33): 229 (In Russian).
31. Моргунов Л. Ю. Коррекция углеводного обмена у пациентов с печеночной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. Материалы V Национального конгресса терапевтов. Москва, 24–26 ноября 2010, стр. 71–72./Morgunov L.Yu. Korrektsiya uglevodnogo obmena u patsientov s pechenochnoi nedostatochnost'yu i sakharnym diabetom tipa 2 [Correction of carbohydrate metabolism in patients with hepatic insufficiency and type 2 diabetes]. Materials of the V National Congress of Physicians. Moscow, 24–26 Nov 2010, pp. 71–72. (In Russian).
32. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan; 12 (1): 103–9. DOI: 10.1517/14740338.2013.741584
33. Scheen AJ. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014 May; 10 (5): 647–63. DOI: 10.1517/17425255.2014.873788
34. Macha S, Rose P, Mattheus M, Cinca R, Pinnetti S, Broedl UC, Woerle HJ. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb; 16 (2): 118–23. DOI: 10.1111/dom.12183
35. Zhang W, Krauwinkel WJ, Keirns J, Townsend RW, Lasseter KC, Plumb L, et al. The effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of ipragliflozin, a novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin Drug Investig.* 2013 Jul; 33 (7): 489–96. DOI: 10.1007/s40261-013-0089-6
36. Devineni D, Curtin CR, Marbury TC3, Smith W, Vaccaro N, Wexler D, et al. Effect of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Ther.* 2015 Mar 1; 37 (3): 610–628.e4. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.12.013
37. van der Walt JS, Hong Y, Zhang L, Pfister M, Boulton DW, Karlsson MO. A Nonlinear Mixed Effects Pharmacokinetic Model for Dapagliflozin and Dapagliflozin 3-O-glucuronide in Renal or Hepatic Impairment. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 May 8; 2: e42. DOI: 10.1038/psp.2013.20
38. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015 Jun 28; 7 (12): 1652–1659. DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1652
39. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology.* 2014 Dec; 60 (6): 2008–16. DOI: 10.1002/hep.27199
40. Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96 (8):2601–8. DOI: 10.1210/jc.2010-2415

Информация об авторе:

Моргунов Леонид Юльевич, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России

Information about author:

Leonid Yu. Morgunov, MD, Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medical Care, A. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry