Хроническая болезнь почек: акцент на ренопротекцию и улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом

13-14 сентября во Львове состоялось очередное заседание «Школы эндокринолога». Задачей организаторов этого научно-практического мероприятия было ознакомление специалистов всех уровней эндокринологической помощи Украины с современными эффективными наработками ведущих ученых Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко Национальной академии медицинских наук Украины (г. Киев).

Представленные в рамках рабочей программы доклады были ориентированы на формирование у врача конкретных алгоритмов действия для последующего использования их в рутинной клинической практике. С большим вниманием участники мероприятия отнеслись к выступлению **доцента кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), кандидата медицинских наук С.В. Кушниренко**. Темой ее презентации стала хроническая болезнь почек (ХБП).

Количество пациентов с ХБП возрастает ежегодно, в том числе и тех, кто нуждается в почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Это заболевание является независимым фактором возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и кардиальной смерти, что, в свою очередь, увеличивает количество нетрудоспособного населения и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

ХБП широко распространенное заболевание. Так, согласно отчету Renal Data System (США, 2017) распространенность ранних стадий ХБП относительно стабильная и находится на уровне 14,8%. Предположительно 30 млн взрослых американцев имеют ХБП, при этом миллионы других людей подвергаются повышенному риску. В 2015 г. было зарегистрировано 124,111 случая ХБП, а около полумиллиона пациентов получали диализ. Приблизительно 2/3 больных старше 80 лет имеют скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин.

Согласно данным ежегодного отчета регистра ERA-EDTA (Европейский регистр пациентов на ПЗТ) за 2014 год, основными причинами почечной недостаточности являются:

- сахарный диабет (СД) – 30,3% (возглавляет список);
- артериальная гипертензия (АГ) – 20,6%;
- гломерулонефрит – 15,5%;
- поликистозная болезнь почек – 8,2%;
- пиелонефрит – 7,2%;
- почечные сосудистые заболевания – 4,0%.

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек длительностью >3 месяцев. Критерии ХБП представлены в таблице 1.

Таблица 1. **Критерии ХБП**

Маркеры повреждения почек (≥1)	1. Альбуминурия (УЭА* ≥30 мг/сут; САК** ≥30 мг/г [≥3мг/ммоль]).
	2. Изменения осадка мочи.
	3. Электролитные и другие нарушения, обусловленные тубулярными расстройствами.
	4. Гистологически подтвержденные аномалии.
	5. Структурные аномалии, определенные методами визуализации.
	6. Наличие трансплантированной почки.
Сниженная СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (категории ХБП 3а–5)

*Примечание. *УЭА – уровень экскреции альбумина;**САК – соотношение альбумин/креатинин.*

Согласно Клиническим практическим рекомендациям KDIGO 2012 по диагностике и лечению ХБП важными факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются показатели СКФ и альбуминурии. Расчет СКФ для пациентов >18 лет может проводиться по формулам Кокрофта – Голта, MDRD, CKD-EPI. У пациентов в возрасте <18 лет должна использоваться формула Schwartz (табл. 2).

Таблица 2. **Прогноз ХБП по уровню СКФ и категории альбуминурии (KDIGO 2012)**

				Категории персистирующей альбуминурии. Характеристика и уровни		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Выраженно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м^2) Описание и диапазоны	G1	Нормальная или высокая	≥90			
	G2	Незначительно снижена	60-89			
	G3a	Незначительно или умеренно снижена	45-59			
	G3b	Умеренно или выражено снижена	30-44			
	G4	Выраженно снижена	15-29			
	G5	Почечная недостаточность	<15			

Примечание. Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

Принимая во внимание, что основной причиной ХБП является диабет, важно выбрать правильную лечебную тактику. Основные маркеры наличия диабетической нефропатии:

- ХБП;
- артериальное давление (АД) ≥140/90 мм рт. ст. у пациентов >18 лет;
- протеинурия ≥30 мг/л (0,033 г/л);
- анемия <130 г/л (мужчины) <120 г/л (женщины);
- гиперазотемия, гиперурикемия, гиперкалиемия.

Лечение ХБП у больных СД должно быть комплексным и влиять на все перечисленные выше отягощающие факторы. Препараты выбора должны снижать АД, протеинурию, иметь ренопротекторные свойства и при этом быть метаболически нейтральными (относительно уровня липопротеинов и мочевой кислоты) и повышать чувствительность к инсулину.

Препараты выбора для лечения больных ХБП с сопутствующим СД (ADA, 2018):

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / прямые ингибиторы ренина / блокаторы рецепторов ангиотензина (ИАПФ/ПИР/БРА);
- селективные β-блокаторы;
- селективные кальциевые блокаторы;
- селективный агонист имидазолиновых рецепторов;
- диуретики.

При диабетической болезни почек назначение ингибиторов ИАПФ/БРА II рекомендовано для пациентов с наличием микроальбуминурии 30-300 мг/сут (уровень доказательств С) или ее повышенными уровнями (>300 мг/сут) (уровень доказательств А) независимо от наличия АГ (ADA 2015). Также максимально допустимые дозы ИАПФ/БРА II рекомендуются в качестве первой линии лечения при гипертонии у пациентов с диабетом и субарахноидальным кровоизлиянием (САК) ≥300 мг/г креатинина (уровень доказательств А) или САК 30-299 мг/г (уровень доказательств В).

Целевые уровни давления у пациентов с СД:

- систолическое АД (САД) – 120-130 мм рт. ст., у пациентов ≥65 лет – 130-140 мм рт. ст.;
- диастолическое АД (ДАД) – 80 мм рт. ст.

Соответственно, терапия с помощью ИАПФ/БРА II является главной составляющей ренопротекции, принимаемые дозы должны быть максимальными, а само лечение – длительным.

Еще одним хорошо известным препаратом, влияющим на СКФ и уровень альбуминурии, является пентоксифиллин, представленный на фармацевтическом рынке Украины компанией «Юрия-Фарм» под торговым названием Латрен®.

Эффективность и безопасность указанного лекарственного средства у пациентов с ХБП 3-4-й стадии и СД подтверждены результатами испанского проспективного рандомизированного исследования PREDIAN. Его участники были разделены на 2 группы – основную (n=82) и контрольную (n=87); пациенты основной группы получали пентоксифиллин в дозе 1200 мг/день в течение двух лет. Все участники получали базисную антигипертензивную терапию ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). К концу исследования СКФ уменьшилась в среднем на 2,1±0,4 мл/мин/1,73 м^2 в группе пентоксифиллина против 6,5±0,4 мл/мин/1,73 м^2 в контрольной группе, с разницей между группами 4,3 мл/мин на 1,73 м^2 (95% ДИ 3,1-5,5; p<0,001) в пользу пентоксифиллина. Процентное изменение экскреции альбумина в моче в контрольной и основной группах составляло 5,7% (95% ДИ -0,3-11,1) и -14,9% (95% ДИ -20,4-9,4; p=0,001) соответственно. Таким образом, добавление пентоксифиллина к ингибиторам РАС замедляет снижение СКФ и понижает уровень альбуминурии.

Не менее важно для прогноза заболевания регулярно контролировать уровень калия. У пациентов, получающих ИАПФ, БРА II или диуретик, сывороточный креатинин / СКФ и уровень калия в сыворотке крови нужно проверять, по крайней мере, ежегодно (ADA 2018).

Гиперкалиемия – предиктор негативного течения ХБП. Пациенты

Продолжение на стр. 44.

Хроническая болезнь почек: акцент на ренопротекцию и улучшение прогноза у пациентов с сахарным диабетом

Продолжение. Начало на стр. 43.

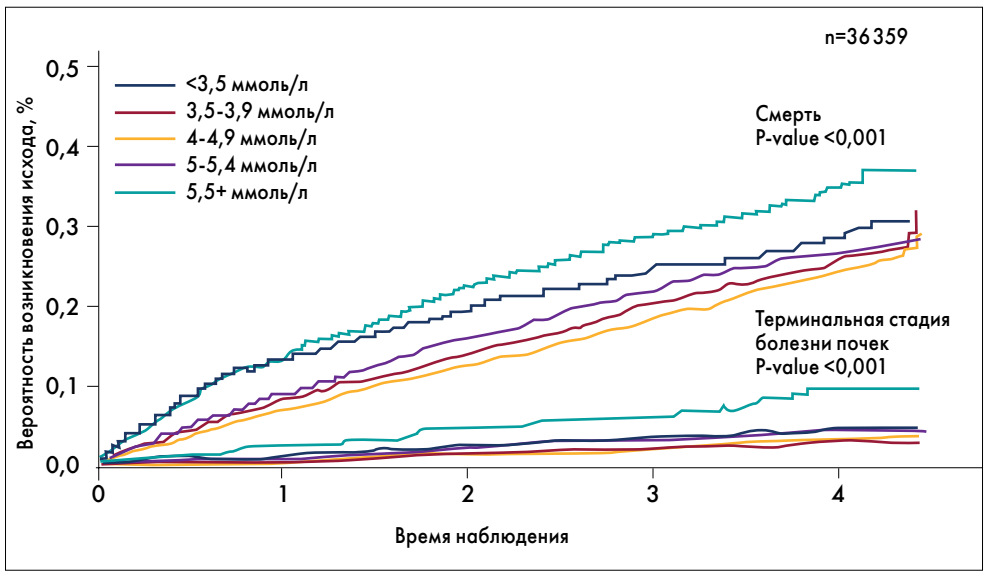


Рис. 1. Анализ американского регистра больных с ХБП (n=36359). Критерии отбора: СКФ <60 мл/мин/1,73 м²

(Serum potassium, end stage renal disease and mortality in chronic kidney disease. Georges N. Nakhoul, Haiquan Huang, Susana Arrigain et. al. Am J Nephrol. – 2015; 41(6): P. 456-463)

с уровнем калия >5,5 ммоль/л находятся в зоне наибольшего риска, что отображено на графике (рис. 1).

Гиперкалиемия может ограничивать возможность проведения ренопротекторной терапии и препятствовать назначению антигипертензивных препаратов в адекватной дозе, служит предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и может послужить причиной преждевременного начала ПЗТ.

Симптомы гиперкалиемии неспецифические и обычно включают в себя недомогание, мышечную слабость, онемение лица и пальцев. При анализе ЭКГ возможны следующие изменения: появление высоких Т-волн на ЭКГ; желудочковая тахикардия, затем брадикардия, увеличение интервала QRS и интервала P-R.

Лечение гиперкалиемии включает:

- ограничение приема калия с пищей и пищевыми добавками;
- отмену лекарственных средств, повышающих содержание калия;
- кальция глюконат;
- натрия бикарбонат;
- глюкозу с инсулином;
- диуретики;
- гемодиализ;
- катионно-обменные смолы (полистиролсульфонат натрия).

Алгоритм обследования и лечения пациента с гиперкалиемией представлен на схеме (рис. 2).

Еще одним состоянием, которое играет ключевую роль в прогрессировании заболевания почек, является гиперурикемия.

Гиперурикемия – повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Максимальная величина для нормального уровня составляет 360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и 420 мкмоль/л (6,8 мг/дл) для мужчин.

Данные наблюдений указывают на ассоциацию между уровнем мочевой кислоты и прогрессированием ХБП, позволяя предположить, что специфическая гипоурикемическая терапия может оказать благоприятное воздействие на нежелательные исходы у пациентов с ХБП. В небольшом числе исследований с использованием соответствующего дизайна рандомизированных клинических исследований на фоне терапии было продемонстрировано уменьшение массы миокарда левого желудочка, улучшение состояния эндотелия и замедление прогрессирования ХБП у пациентов с ХБП и симптоматической бессимптомной гиперурикемией (KDIGO 2013).

Рекомендации по лечению гиперурикемии предлагают как можно раньше, с момента установления диагноза, инициировать урат-снижающую терапию, в первую очередь это касается пациентов молодого возраста (<40 лет) или с очень высоким уровнем мочевой кислоты (МК) (>480 мкмоль/л) и/или сопутствующими заболеваниями (нарушение функции почек, АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Таким образом, пациентам с ХБП важно своевременно проводить мероприятия по ренопротекции для улучшения их прогноза.

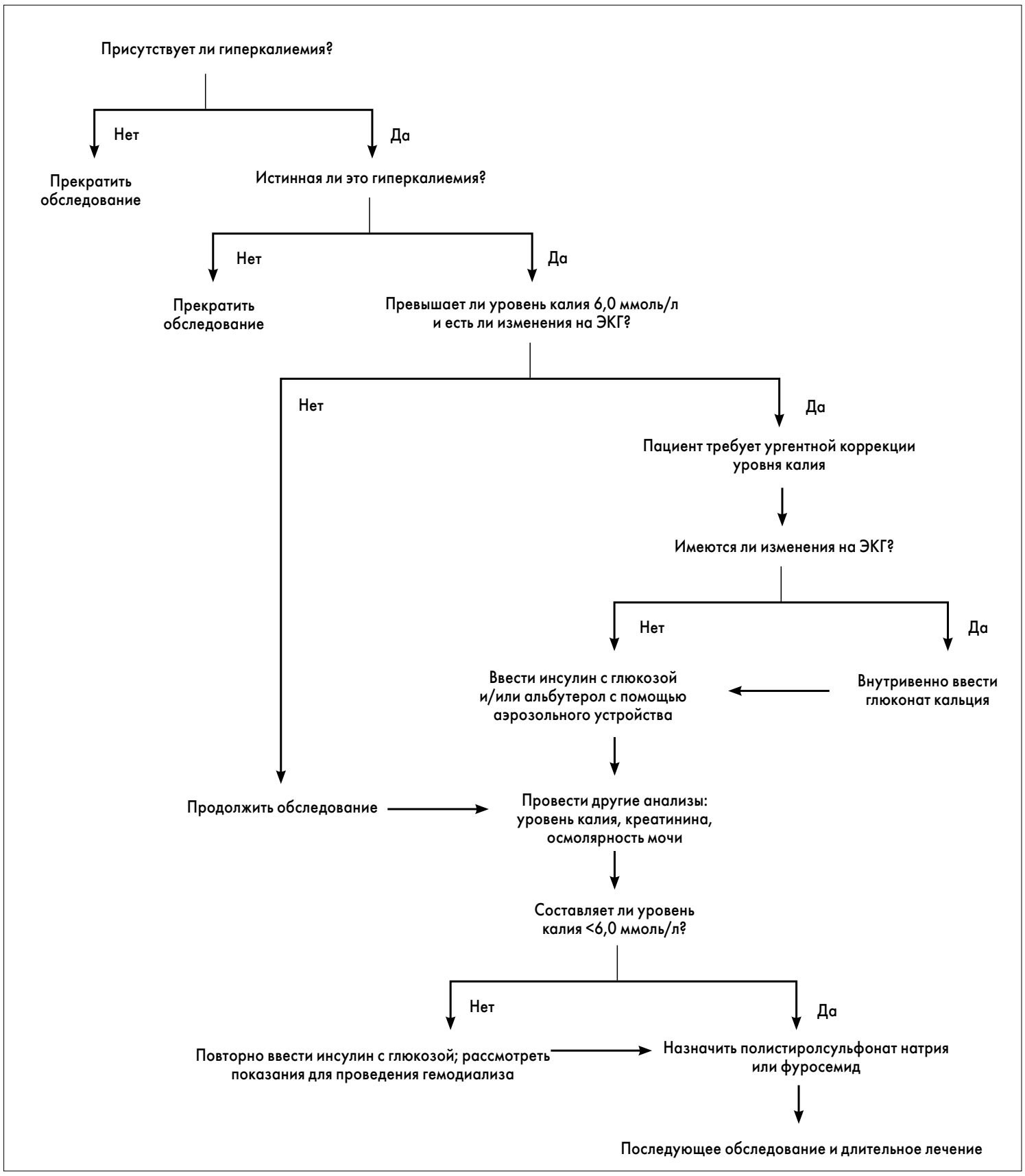


Рис. 2. Алгоритм обследования и лечения пациента с гиперкалиемией

Справка ЗУ

Препарат Латрен® и его возможности в лечении ХБП

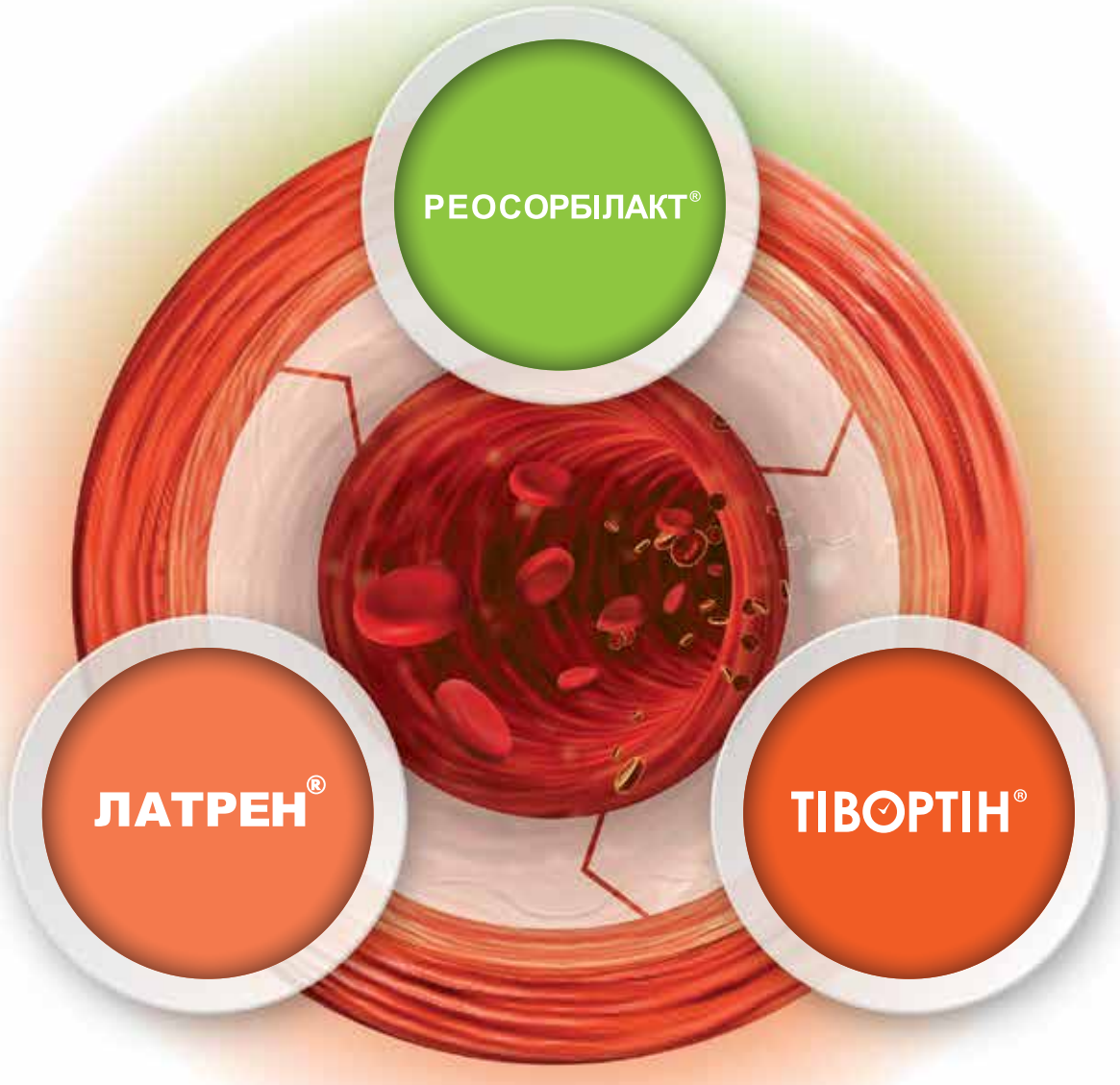
Латрен® – комплексный препарат с усиленным микроциркуляторным действием при диабетической нефропатии. Латрен® улучшает снабжение тканей почек кислородом (устраняет гипоксию), оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие, а также вызывает антифибротический и реологический эффекты при диабетической нефропатии. Эффективность и безопасность Латрена подтверждены даже у пациентов с 3-4-й стадией ХБП. Добавление его к основной терапии показало выраженный ренопротекторный эффект за счет более медленного уменьшения СКФ и альбуминурии в сравнении с контрольной группой (The PREDIAN Trial).

Схемы лечения, рекомендованные взрослым пациентам

Внутривенная инфузия 100-600 мг пентоксифиллина 1-2 раза в сутки. Длительность внутривенной капельной инфузии составляет 60-360 минут.

Подготовила ***Анна Кирпач***

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ



РЕОСОРБІЛАКТ®

відкриває прекапілярні сфінктери

Маса ≥60 кг – 400 мл
Маса ≤60 кг – 200 мл

в/в на початку інфузійного дня
1 р/добу 10 днів

ЛАТРЕН®

посилена мікроциркуляція

200 мл в/в

крапельно 1 р/добу 10 днів

ТІВОРТІН®

незамінний донатор **оксиду азоту**

100 мл в/в

крапельно 1 р/добу 10 днів

РЕОСОРБІЛАКТ®:
коротка інструкція для медичного застосування

Склад: 100 мл розчину містять сорбітолу 6 г, натрію лактату 1,9 г, натрію хлориду 0,6 г, кальцію хлориду 0,01 г, калію хлориду 0,03 г, магнію хлориду 0,02 г; допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.
Фарм. властивості. Реосорбілактмає реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин.
Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Реосорбілакт® не застосовувати при алкалозі, а також у випадках, коли протипоказане вливання великих об'ємів рідини (крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ступеня, декомпенсовані вади серця, термінальна ниркова недостатність), зневоднення, олігурія.
Упаковка. По 200 мл або 400 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці; по 200 мл або 400 мл у пляшках; по 250 мл або 500 мл у контейнерах.
Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/2399/01/01 до 29.07.2019

ЛАТРЕН®:
коротка інструкція для медичного застосування

Склад: *діюча речовина:* 1 мл розчину містять 0,5 мг пентоксифіліну;
допоміжні речовини: натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид, натрію лактату розчин, вода для ін'єкцій.
Фарм. властивості. Пентоксифілін є похідним метилксантину. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх гнучкість, зменшує підвищену концентрацію фібриногену у плазмі крові та підсилює фібриноліз, що зменшує в'язкість крові і поліпшує її реологічні властивості. Крім того, пентоксифілін спричиняє слабку міотропну судинорозширювальну дію, дещо зменшує загальний периферичний судинний опір та має позитивний інотропний ефект. Унаслідок застосування пентоксифіліну покращується мікроциркуляція та постачання тканин киснем, найбільше – в кінцівках, ЦНС, помірно – у нирках.
Протипоказання. Латрен® протипоказаний:
- пацієнтам із підвищеною чутливістю до пентоксифілліну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату Латрен®;
- пацієнтам із масивною кровотечею;
- пацієнтам з обширним крововиливом у сітківку ока, при крововиливах у мозок.
- пацієнтам у гострий період інфаркту міокарда;
- пацієнтам із виразкою шлунка та/або кишковими виразками;
- пацієнтам із геморагічним діатезом.

Упаковка. По 100 мл або 200 мл або 400 мл розчину у пляшках скляних.
Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/6388/01/01

ТІВОРТІН®:
коротка інструкція для медичного застосування

Склад: *діюча речовина:* 1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду (у 100 мл міститься 20 ммоль аргініну та 20 ммоль хлоридів); *допоміжна речовина:* вода для ін'єкцій.
Фарм. властивості. Аргінін (α аміно-δ-гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму.
Тівортін® виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.
Тівортін® є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах.
Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону.
Упаковка. По 100 мл у пляшці №1 у пачці.
Категорія відпуску. За рецептом.
РП МОЗ України UA/8954/01/01 до 13.09.2018

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розповсюдження на семінарах та конференціях на медичну тематику.
Повна інформація, в тому числі і про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

ЮРІЯ-ФАРМ
03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42
www.uf.ua