

М.Ш.ШАМХАЛОВА, д.м.н., М.В.ШЕСТАКОВА, д.м.н., профессор,
ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Современные принципы терапии почечной патологии У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С увеличением продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД) все более актуальной становится проблема поздних осложнений заболевания, вызывающих раннюю инвалидизацию и смертность. Поражение почек при СД остается важной проблемой национального здравоохранения развитых стран. По потребности в лечении гемодиализом и трансплантации почек больные диабетом прочно удерживают лидерство. Ежегодные расходы на больных СД 1 типа с диабетической нефропатией (ДН) в США исчисляются в 1,9 млрд. долл., на больных СД 2 типа с ДН — 15 млрд. долл.

Распространенность почечной недостаточности нарастает за счет больных СД 2 типа. В России, по данным Государственного регистра больных СД, распространенность ДН при СД 2 типа в среднем составляет 8%, что ниже мировых значений в 5 раз. Активный скрининг больных СД установил, что истинная распространенность ДН в различных регионах России превышает зарегистрированную в 2—8 раз. Регистр Российского диализного общества не дает представления об истинной распространенности терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) в популяции больных СД 2 типа нашей страны, т.к. значительная часть этих больных не получает заместительной почечной терапии (ЗПТ) и поэтому не попадает в регистр. Еще менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД 2 типа с начальной и умеренной ХПН. На 31.12.2005 г. доля больных СД с терминальной ХПН, получавших лечение программным гемодиализом, составляла 7,9% (из них 74,6% — больные СД 1 типа и только 25,4% — больные СД 2 типа) при реальной потребности 30—40%. Пятилетняя выживаемость больных СД, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2000—2005 гг., была наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами и составила 40,0%, а в возрастной группе старше 65 лет — 35,5%.

Для решения проблемы помощи этим больным и сохранения высокого качества их жизни необходима своевременная диагностика почечной патологии, а также дифференцированный подход и индивидуальный выбор терапии с эффективным использованием имеющихся на сегодняшний день нефропротективных средств. Наиболее перспективным и экономичным для национального здравоохранения направлением является профилактика ДН, возможная

только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования этого осложнения. Такая тактика позволит замедлить прогрессирование поражения почек, уменьшит частоту развития ХПН и необходимость в дорогостоящей ЗПТ. Активное воздействие на «болевые точки» — факторы прогрессирования почечной патологии у больных СД, наряду с изучением клеточных и молекулярных механизмов нефросклероза и разработкой основных терапевтических направлений и целевых показателей в соответствии с принципами доказательной медицины, составляет основу современной нефропротективной стратегии.

Немедикаментозные методы лечения являются немаловажным компонентом нефропротективной терапии. Принципы диетотерапии больных СД с почечной патологией включают адекватную калорийность, ограничение соли, белка, животных жиров, профилактику гиперкалиемии, коррекцию нарушений фосфорно-кальциевого и пуринового обмена. Потребление соли до 5 г/сут. необходимо для адекватного контроля АД, повышения эффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Несмотря на ограниченный нефропротективный потенциал малобелковой диеты, она имеет значение в усилении антипротеинурического эффекта ИАПФ и БРА, предотвращает гиперфосфатемию. Для профилактики синдрома нарушенного питания потребление белка должно быть не менее 0,6—0,8 г/кг/сут. (умеренно малобелковая диета).

Рекомендация по прекращению потребления никотина не должна носить формальный характер. Необходимо достичь понимания важности ее регулярного выполнения больными СД для профилактики развития и прогрессирования почечной патологии.

Курение при остром воздействии ведет к активации симпатической нервной системы, влияя на АД и почечную гемодинамику. Хроническое воздействие приводит к дисфункции эндотелия — подавлению продукции оксида азота и эндотелийзависимой вазодилатации, а также к гиперплазии клеток интимы сосудов. Повышение АД и частоты сердечных сокращений посредством активации симпатической нервной системы и высвобождение вазопрессина являются важнейшими повреждающими механизмами никотина на структуры почечной ткани. Более того, активация симпатической нервной системы сама по себе ускоряет прогрессирование почечной патологии, независимо от АД. Как было установлено, частота развития ДН у пациентов с СД увеличивается в зависимости от количества выкуриваемых сигарет и становится наибольшей при потреблении в день свыше 30 сигарет. Частота прогрессирования микроальбуминурии (МАУ) в стадию протеинурии среди курящих больных СД в 2,5 раза выше, чем в группе некурящих.

Гипергликемии отводится ведущая роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Сегодня не вызывает сомнения необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести ДН. Наиболее крупным исследованием, подтвердившим возможность предотвращения развития ДН у больных СД 1 типа при идеальной компенсации углеводного обмена, явилось исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Study). У хорошо компенсированных больных на интенсивной инсулинотерапии риск развития МАУ был на 34%, а протеинурии на 43% ниже,

чем в группе больных на традиционной инсулинотерапии. По данным аналогичного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) среди больных СД 2 типа интенсивная тактика контроля гликемии у больных СД 2 типа, позволившая снизить гликированный гемоглобин до 7,0%, достоверно уменьшает частоту альбуминурии на 33%.

Компенсация углеводного обмена, играющая ключевую роль на начальных стадиях заболевания, продолжает сохранять свое значение и в дальнейшем, на далеко зашедших стадиях осложнений. Больные СД с неудовлетворительным контролем гликемии в период, предшествующий началу диализа, имеют худший прогноз, чем пациенты с компенсацией углеводного обмена. Неадекватный гликемический контроль у больных на стадии ХПН чреват склонностью к инфекционным осложнениям и может приводить к резкому увеличению объема внеклеточной жидкости. Жесткий контроль гликемии,

начиная с дебюта СД и на протяжении всего заболевания, важен для предотвращения развития и прогрессирования почечных осложнений.

Для достижения целевого уровня контроля гликемии четко определена тенденция перевода на инсулинотерапию больных СД 2 типа. Это особенно очевидно для больных с нарушением функции почек. Большинство сульфаниламочевинных препаратов или их метаболитов, аккумулируясь в условиях сниженной фильтрационной функции почек, могут стать причиной возникновения эпизодов гипогликемии, весьма опасных для лиц данной возрастной группы. Исключения составляют гликвидон, гликлазид, глимепирид. К ним примыкает репаглинид из группы глинидов. Эти препараты наиболее безопасны в отношении кумуляции и потенциальной нефротоксичности. Если больные СД 2 типа с патологией почек имеют удовлетворительную компенсацию углеводного обмена при лечении этими препаратами, то эту терапию можно продолжить. В случае неудовлетворительной компенсации рекомендуется проведение комбинированной терапии с препаратами пролонгированного инсулина или перевод на инсулинотерапию. Метформин не может применяться у лиц с уровнем креатинина $>1,3$ мг/дл из-за высокого риска развития лактацидоза. Метформин также должен быть отменен перед хирургическими манипуляциями и перед проведением исследований с контрастными средствами. Ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют ограниченный эффект. Глитазоны, не аккумулируясь, теоретически могут применяться у больных с поражением почек. Однако пока отсутствуют данные длительной оценки эффективности и безопасности этих препаратов у пациентов с патологией почек.

Артериальная гипертония (АГ) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, так же как и в развитии макроваскулярной патологии. По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов снижается, и возрастает роль АГ. Предупредить развитие и прогрессирование сосудистых осложнений (в т.ч. и ДН) возможно только при поддержании АД на уровне не более 130/80 мм рт. ст.

Менее жесткий контроль АД у лиц с почечной патологией может привести к гипоперфузии и других органов-мишеней. В отличие от больных СД 1 типа, у больных СД 2 типа АД уже повышено до развития ДН. У 80% больных СД 2 типа в момент диагностики заболевания амбулаторный контроль выявляет повышенное АД ($>130/80$ мм рт. ст.) или нарушенный циркадный профиль АД ($<15\%$ снижения в ночные часы). Развившаяся ДН усиливает АГ за счет действия следующих механизмов:

- задержке натрия;
- чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), по крайней мере локальной в почках;

■ Частота прогрессирования микроальбуминурии в стадию протеинурии среди курящих больных СД в 2,5 раза выше, чем в группе некурящих.

- симпатической гиперактивации;
- замедлении эндотелийзависимой вазодилатации.

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств — ИАПФ, БРА, петлевых диуретиков, блокаторов симпатической системы.

Блокада РААС является наиважнейшей в терапии почечной патологии у больных СД, обеспечивая основной рено- и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек. Мета-анализ 12 плацебо-контролируемых исследований у нормотензивных больных СД 1 типа с МАУ показал, что терапия ИАПФ на 62% снижала риск прогрессирования МАУ в макроальбинурию и на 300% повышала вероятность регрессии МАУ в нормоальбинурию.

Наряду с перечисленными преимуществами терапии ИАПФ, опыт их длительного применения показал ряд недостатков, которые ограничивают их использование. ИАПФ нередко вызывают сухой кашель, ангионевротический отек, что обусловлено уменьшением распада брадикинина и подобных ему сосудорасширяющих метаболитов. Уровень АП на фоне терапии ИАПФ вначале снижается, однако у части больных, на фоне длительного приема препаратов, вновь повышается — в результате развивается «феномен ускользания блокады АП». Причины, механизмы, время развития феномена, а также его клиническое значение остаются пока на стадии предположений и мало освещены в литературе. Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА, которые действуют как антагонисты ангиотензина II (АП) в отношении АТ 1-рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции АТ 2-рецепторов, обеспечивающих дополнительное органопротективное действие. Три крупнейших исследования по применению этих препаратов у больных СД 2 типа на различных стадиях ДН (IRMA 2, IDNT, RENAAL) показали, что БРА способны замедлять прогрессирование почечной патологии. Комплексное воздействие БРА включает антигипертензивное, антипротеинурическое действие, отсроченные негемодинамические эффекты, опосредованные снижением почечной экспрессии трансформирующего фактора-бета и других цитокинов, а также антиатерогенные эффекты путем редукции концентрации циркулирующих молекул адгезии. Анализ исследований комбинированной терапии ИАПФ и БРА при ДН показал ее эффективность в отношении редукции альбинурии — основной задачи блокады РААС и контроля АД, а также хорошей переносимости.

ИАПФ и БРА обязательно назначать начиная со стадии МАУ: в субпрессорных дозах — при нормальном АД и в среднетерапевтических дозах — при АД > 130/80 мм рт.ст. в постоянном режиме.

ХПН не является противопоказанием для проведения терапии ИАПФ и БРА. Следует помнить, что их нефропротективные свойства находятся в прямой зависимости от длительности лечения, что снижает их эффективность при назначении на поздних стадиях ХПН и повышает риск побочных эффектов (нарастания гиперкреатинемии и уровня калия). Целесообразность назначения ИАПФ и БРА на стадии ХПН должна решаться в индивидуальном порядке. В этом случае обязателен контроль уровня калия и креатинина перед назначением этих препаратов, через 10 дней лечения и в последующем ежемесячно. Стойкое повышение уровня креатинина на 30–50% после снижения дозы препарата или его повышение более чем на 50% сразу после назначения препаратов может свидетельствовать о дестабилизации почечной гемодинамики и необходимости немедленной отмены блокаторов РААС. Необходимо также помнить, что прием ИАПФ и БРА является одним из основных факторов риска дальнейшего ухудшения функции почек при билатеральном стенозе почечных артерий, нередко развивающемся у больных СД 2 типа. Эти препараты также противопоказаны в период беременности. Оптимизация прогноза больных СД с почечной патологией может быть связана с разработкой эффективного влияния на других фигурантов системы, помимо АП — ренина и альдостерона.

Целевой уровень АД у большинства больных СД с поражением почек не удастся достичь без назначения антигипертензивных препаратов других групп. Как правило, это многокомпонентная терапия с обязательным участием диуретиков.

Лечебные мероприятия, направленные на нормализацию липидного обмена, способствуют улучшению функции почек. Терапия ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарового-кофермента А (статины) — для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее подходит для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ДН. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеинурическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Проведенный мета-анализ 27 рандомизированных исследований показал, что статины замедляют прогрессирование снижения фильтрационной почечной функции на 1,2 мл/мин./год или приблизительно на 76%. В результате проведения другого мета-анализа 15 рандомизированных исследований было установлено, что статины снижают альбинурию на 47% у лиц с протеинурией более 300 мг/сут. и на

48% у лиц с МАУ 30—300 мг/сут. Однако статины не оказывают статистически значимого влияния на альбуминурию менее 30 мг/сут. Последнее было показано и в исследовании PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial), в котором были обследованы пациенты с МАУ, но без АГ или гиперхолестеринемии. Полученные данные позволили предположить, что нефропротективный эффект статинов наиболее выражен в популяции больных с выраженной протеинурией. Продолжительное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) призвано оценить влияние комбинации симвастатина с эзетембром (ингибитором абсорбции холестерина) на кардиоваскулярные события, а также развитие терминальной ХПН у лиц с хронической болезнью почек.

Анемия — модифицируемый фактор риска прогрессирования ДН и сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее важная причина анемии у больных СД с ДН — это снижение продукции эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона.

Коррекцию почечной анемии следует проводить препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина в сочетании с препаратами железа на диализном этапе с целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности, замедления прогрессирования ДН, повышения выживаемости и качества жизни.

Опыт применения эпоэтина обобщен в новых Европейских рекомендациях по лечению анемии. Целевой уровень гемоглобина крови при СД составляет 11—12 г/дл.

При дальнейшем его повышении до полной нормализации может увеличиться риск развития острого инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, повыситься частота тромбозов хронической артериовенозной фистулы. В процессе лечения необходимо проводить постоянный контроль функции почек (динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина крови), уровня АД, гидратации, кардиодинамики, скорости прироста гемоглобина, гематокрита, содержания железа в организме, электролитных показателей, факторов свертывания крови.

Проведенное исследование ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) оценило эффективность коррекции анемии эритропоэтином в течение 15 мес. у пациентов СД 1 и 2 типа на ранних стадиях нефропатии. Результаты показали значимое повышение уровня гемоглобина, улучшение качества жизни в группе пациентов, получавших лечение, по сравнению с группой контроля при сопоставимых показателях индекса массы левого желудочка, почечной функции и побочных явлений. В результате проведения исследования CREATE (Cardiovascular risk Reduc-

tion with Early Anaemia Treatment by Epoetin beta), включавшего больных (в т.ч. и больных СД) с 3—4 (додиализными) стадиями хронической болезни почек (ХБП), были получены аналогичные результаты. Были подтверждены действующие рекомендации по лечению анемии у этих больных. Более того, исследование CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), проведенное среди подобной группы больных, показало статистически значимое увеличение частоты достижения комбинированной конечной точки у пациентов группы с целевым уровнем гемоглобина 13,5 г/дл по сравнению с группой с аналогичным показателем 11,3 г/дл. Для поиска оптимальных подходов лечения анемии при СД 2 типа с почечной патологией начато крупное исследование TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin alpha) Therapy).

Дополнительно к основным нефропротективным средствам при ведении больных СД с почечной патологией применяют и антиагреганты, прежде всего с целью кардиопротекции. Еще в 1980-х гг. у экспериментальных животных с СД был продемонстрирован превентивный эффект аспирина на СКФ и базальную мембрану клубочков, опосредованный ингибированием почечного синтеза простагландина E₂. Тогда же в проспективном клиническом исследовании была показана возможность стабилизации почечной функции, снижения почечной и тромбоцитарной продукции тромбоксана, снижения контрактильности мезангия, констрикторной активности клубочковых сосудов, проницаемости базальной мембраны на фоне длительной терапии дипиридамолом и аспирином у части больных СД 1 типа с выраженной ДН. Позже нефропротективный эффект (статистически значимое снижение протеинурии), наступающий в результате проведения терапии аспирином и/или дипиридамолом, был подтвержден у больных СД 2 типа с ДН, причем он был наиболее выражен при комбинации двух препаратов. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о повышении локальной продукции простангландинов в почке при ДН. В экспериментальной модели диабета была продемонстрирована протективная роль селективного антагониста рецептора EP 1 простагландина E в прогрессировании нефропатии (замедление мезангиальной экспансии, ингибирование транскрипционной активности трансформирующего фактора роста бета и фибронектина, уменьшение протеинурии), что подтвердило участие этой системы в развитии почечной патологии. Кроме того, определено, что неселективный ингибитор синтеза простагландинов — аспирин — значимо снижает мезангиальную экспансию, тогда как только селективный антагонист EP1 ингибирует гломерулярную

гипертрофию и протеинурию. Это позволило предположить различные механизмы развития этих процессов и предложить селективную блокаду рецептора EP1 простагландина E в качестве дополняющего нефропротективного средства.

Мета-анализ 145 проведенных проспективных исследований подтвердил необходимость терапии аспирином в качестве вторичной профилактики у пациентов с установленной сердечно-сосудистой патологией с СД и без СД. Первичная профилактика снижает риск инфаркта миокарда в группах риска, в т.ч. у больных СД. Стандарты мультифакторной терапии включают аспирин для больных СД с почечной патологией для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики.

Объектами активной терапии должны оставаться гиперкалиемия, фосфорно-кальциевые нарушения.

Таким образом, значительный рост больных СД с почечной патологией предъявляет серьезные требования к медицинскому сообществу. Тем не менее замедление прогрессирования почечной патологии, при своевременном распознавании ее происхождения у больных СД, достижимо за счет установления факторов развития, агрессивного воздействия на них, определения целевых показателей и разработки основных терапевтических направлений, составляющих основу современной нефропротективной стратегии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: «Универсум паблишинг», 2000. — 240 с.
3. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. //Сахарный диабет. — 2001. — № 3. — С. 2-4.
4. Andersen S. Angiotensin II receptor blockade in diabetic nephropathy. // Danish Medical Bulletin. — 2004; 51: 274-294.
5. Birck R, Kzossok S, Markowetz F. et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. //Lancet. — 2003; 362: 598-603.
6. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. for the RENAAL Study Investigator. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. //N Engl J Med. — 2001; 345: 861—869.
7. Burnier M., Zanchi A. Blockade of renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular event in patients with diabetes. //J Hypertens. — 2006; 24: 11—25.
8. Collins R, Armitage J., Parish S. et al. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. //Lancet. — 2003; 361: 2005—2016.
9. Danilczyk U., Penninger J.M. Angiotensin-converting Enzyme II in the heart and the kidney. //Circulation Research. — 2006; 98: 463—485.
10. DCCT Research group: The effect of treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. //N Engl J Med. — 1993; 329: 977—986.

Организаторы проекта:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Московский государственный медико-стоматологический университет
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
ЗАО МЕДИ Экспо



10 - 12 ноября

Конгресс-центр
Центра международной торговли



Всероссийский форум

9-я специализированная выставка

Скорая помощь 2008

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
http://www.mediexpo.ru



МЕДИ Экспо

