

Современные подходы к ведению больных с диабетической нефропатией

Е.С.Крутиков, В.А.Цветков,
Т.Ф.Полищук, Л.В.Польская, А.А.Шахназаров

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского»,
кафедра пропедевтики внутренней медицины
Симферополь, Украина

Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной диабетологии и нефрологии. Представлены современные данные о лечении поражения почек у больных сахарным диабетом. Основное внимание уделяется особенностям сахароснижающей терапии, лечению артериальной гипертензии, контролю липидов крови с целью улучшения состояния больных и предупреждению прогрессирования диабетической нефропатии.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение почек у больных сахарным диабетом (СД) является одной из наиболее значимых проблем современной диабетологии и нефрологии [1, 16]. Актуальность данной патологии обусловлена стремительным ростом заболеваемости СД во всем мире, увеличением средней длительности болезни, высокой инвалидизацией и огромными экономическими затратами на лечение этой категории больных [2, 6, 17].

За последние два десятилетия достигнут определенный прогресс в понимании природы диабетической нефропатии (ДН), механизмов его развития и методов воздействия на них [10, 17]. Однако, несмотря на все достигнутые успехи, о кардинальном решении проблемы данной патологии говорить не приходится. На сегодняшний день под ДН понимается специфическое поражение сосудов почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная

стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) [8, 10]. При этом в основе эффективного лечения ДН по-прежнему лежат ранняя диагностика и своевременное лечение, проводимое в соответствии со стадией заболевания [1, 8, 24, 25].

Целью исследования было на основе данных литературы и крупнейших клинических исследований обобщить и систематизировать современные подходы к мониторингу и лечению повреждения почек у больных сахарным диабетом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно современной стратегии, направленной на замедление ДН у больных СД, первоочередным мероприятием является диета с максимально точно просчитанным количественно-качественным составом белков, жиров, углеводов, микроэлементов и витаминов. В этом случае рекомендуют уменьшение потребления белка с пищей до 1,0 г/кг веса больного в сутки при ДН II стадии и до 0,8 г/кг в сутки при ДН III-IV стадии, а также прием энтеросорбентов и составов, содержащих кетокислоты. При наличии отечного синдрома больным показано ограничение поваренной соли до 2-4 г в сутки [2, 8, 29].

У больных СД 1-го типа на начальных стадиях нефропатии обычно увеличивается потребность в инсулине в связи с развитием инсулинорезистентности клеток [6]. Однако по мере ухудшения функции почек в них нарушается обмен инсулина, и потребность в инсулине неуклонно падает, данное явление обозначается как феномен Дана-Зуброда. При прогрессировании ХПН скорость уменьшения потребности в инсулине может измеряться несколькими единицами в день. Таким образом, ХПН является фактором риска гипогликемии, если дозы

вводимого инсулина соответствующим образом не снижаются или потребление углеводов не увеличивается. Все это создает новую ситуацию для больных диабетом 1-го и 2-го типа, получающих инсулинотерапию, так как требует тщательного мониторинга гликемии и часто снижения доз [1, 16]. При развитии ДН отдается предпочтение базисно-болюсной инсулинотерапии с использованием генно-инженерных человеческих инсулинов и аналогов инсулина человека под тщательным контролем гликемии и диеты [1, 10, 18, 19].

У больных СД 2-го типа, получающих пероральные сахароснижающие препараты, при нежелании больного перехода на инсулинотерапию также требуется коррекция дозировок (табл. 1) [25].

В настоящее время отдается предпочтение к переводу больных СД 2-го типа с развившейся ДН на инсулинотерапию для достижения целевого уровня контроля гликемии [1, 24, 25].

Другим важнейшим направлением в лечении ДН является стабилизация артериального давления (АД). Препаратами выбора, которые назначаются всем больным с ДН I-IV стадии независимо от уровня АД начиная с малых доз, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), стремясь достичь цифр целевого АД <130/80 мм рт.ст. [9, 14, 18, 19]

По результатам наблюдений было предложено уменьшение дозы иАПФ при достижении уровня креатинина крови более 221 мкмоль/л (СКФ <50 мл/мин) или гиперкалиемии более 5,0 ммоль/л. При этом допускается повышение уровня креатинина крови до 266 мкмоль/л и калия до 6,0 ммоль/л в начале терапии иАПФ под тщательным врачебным контролем. Приоритетными в лечении ДН являются иАПФ, однако данные многоцентровых исследований показали эффективность БРА и их сопоставимость с иАПФ. Таким образом, на сегодняшний день может быть использован любой из этих препаратов в качестве стартовой терапии [1, 8, 9, 14, 15]. Проведенные исследования ONTARGET показали нецелесообразность комбинированного назначения обеих групп препаратов из-за риска ухудшения функции почек [21].

Адекватное снижение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при применении иАПФ, скорее, постулируется, чем достигается реально, так как при их применении наблюдается повышение активности тканевых химаз и протеаз, повышение секреции ренина и альдостерона. В то время как для БРА — увеличение синтеза АТ-II и альдостерона без соответствующего увеличения пула эндогенного брадикинина, что в клиническом смысле проявляется феноменом ускользания антигипертензивного и органопротекторного эффектов блокаторов РАС при их длительном применении [9, 15].

ТАБЛИЦА 1

Дозирование пероральных сахароснижающих препаратов при ДН (KDOQI, США, 2007)

Класс	Препарат	Рекомендуемая доза	
		ДН III, IV, трансплантат	Диализ
II генерация препаратов сульфонилмочевины	Глипизид	Без изменений	Без изменений
	Гликлазид	Без изменений	Без изменений
	Глибурид	Не используется	Не используется
	Глимепирид	Начальная доза 1 мг/сут.	Не используется
Ингибиторы α-глюкозидазы	Акарбоза	Не рекомендуется при креатинине >0,176	Не используется
	Миглитол	Не рекомендуется при креатинине >0,176	Не используется
Бигуаниды	Метформин	Противопоказан при креатинине >0,132 (м) и > 0,123 (ж)	Не используется
Меглиниды	Репаглинид	Без изменений	Без изменений
	Натеглинид	Начальная доза 60 мг при приеме пищи	Не используется
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон	Без изменений	Без изменений
Инкретиномиметики	Экзенатид	Без изменений	Без изменений
Амилин аналог	Прамлинтид	Без изменений	Нет данных
Ингибиторы DPP-4	Ситаглиптин	При СКФ <50 ≥ 30 мл/мин. ↓ дозы на 50 % (50 мг/сут.) При СКФ <30 мл/мин. ↓ дозы на 75 % (25 мг/сут.)	↓ дозы на 75% (25 мг/сут.)

Появление прямых ингибиторов ренина (ПИР, киренов), способствующих снижению секреции ренина и ограничивающих интенсивность продукции АТ-II, стало рассматриваться как возможный способ достижения более полного контроля за активностью РАС и преодоления феномена ускользания [12].

Наиболее изученный ПИР – алискирен – обладает дозозависимым эффектом системного снижения АД в диапазоне доз 75-300 мг/сут. и эквивалентен 100 мг/сут. лозартана. При проведении клинических исследований алискирен продемонстрировал позитивное влияние в отношении редукции альбуминурии, протеинурии, предотвращения снижения СКФ и увеличения креатинина плазмы крови. Кроме того, алискирен способен снижать выраженность провоспалительной и нейрогуморальной активации не только в эксперименте, но и в клинических условиях. По своему нефропротекторному действию алискирен не уступал лосартану [21]. Предполагается, что его органопротекторное действие основано на ингибировании специфических рецепторов ренина, представленных в мезангиальной ткани почек и в субэндотелии ренальных и коронарных артерий. Получены данные, что алискирен хорошо переносится пациентами с нарушением функции печени, безопасен для применения у пациентов с ХПН, СД, ожирением, метаболическим синдромом и сердечной недостаточностью (СН). В то же время объем существующих данных, касающихся применения алискирена при лечении не только АГ, но и СН, и СД в настоящее время ограничен. Однако высокая безопасность, хорошая переносимость, благоприятный терапевтический профиль, возможность использовать в комбинации с различными пре-

паратами позволяют надеяться, что ПИР займут достойное место среди антигипертензивных препаратов [12, 21].

Также эффективной и безопасной признана комбинированная терапия иАПФ/БРА+диуретик, причем показано применение петлевых диуретиков, таких как фуросемид, торасемид, либо тиазидоподобного диуретика – ксипамида. В ряде сообщений, опубликованных в последние годы, отмечается увеличение натрийуреза и повышение антигипертензивного эффекта при комбинации петлевых и тиазидовых диуретиков, а также при самостоятельном применении последних [1, 8, 21]. Также актуальна антигипертензивная комбинация иАПФ с блокаторами кальциевых каналов (БКК), причем предпочтение необходимо отдавать недигидропиридиновым БКК. Недигидропиридиновые БКК относятся к первой линии нефропротекции при ДН. Они благоприятно воздействуют на почечную функцию: увеличивают почечный кровоток и натрийурез, практически не изменяя уровни K^+ и Mg^{2+} , обладают антиагрегационными свойствами и метаболически нейтральны. Верапамил и дилтиазем снижают внутриклубочковую гипертензию, обладают нефропротективным эффектом за счет уменьшения гипертрофии почек, угнетения метаболизма и пролиферации мезангия, что замедляет прогрессирование ХПН. Эффект реализуется путем прямого действия на сосудистый тонус и непрямого – за счет блокирования вазоконстрикторного действия эндотелина-1 и АТ-II. Ряд авторов полагают, что дигидропиридиновые БКК оказывают благоприятный эффект на ранних стадиях ДН при проявляющейся микроальбуминурии (МАУ) [1, 2, 9, 23, 28]. При оценке дигидропиридино-

ТАБЛИЦА 2

Гиполипидемические препараты при ДН

Препарат	Стандартная доза	Доза при ХБП
Секвестранты желчных кислот		
Холестирамин	18-36 г 2 р./сут.	Без изменений
Статины		
Аторвастатин	10-80 мг/сут.	Без изменений
Симвастатин	5-80 мг/сут.	5 мг/сут.
Розувастатин	10-40 мг/сут.	Без изменений
Фибраты		
Фенофибрат	145 мг/сут	При СКФ ≤ 50 мл/мин. не используют
Прочие		
Ниацин (никотиновая кислота)	Пролонгированного действия 0,5-2,0 мг/сут.	Без изменений

вого БКК лекарнидипина в дозі 10-20 мг/сут. і іАПФ рамиприла 5-10 мг/сут. не було виявлено суттєвих різниць в гіпотензивному і ренопротекторному ефектах обох препаратів. Недигідропіридиновий БКК дилтиазем успішно використовується у діалітичних хворих і може продовжити виживаемість трансплантованої нирки. Доказаним антисклеротичним ефектом за рахунок затримання впливу факторів росту і зменшення проліферації фібробластів володіють лекарнидипин, фелодипин і дилтиазем. Все ж при застосуванні БКК перевагу слід віддавати препаратам подовженої дії [1, 8, 21].

В зв'язі з доказаним високим серцево-судинним ризиком хворі з ДН повинні приймати гіполіпемічні препарати, переважно статини, дозування яких може змінюватися в залежності від стадії ДН (табл. 2). Дані препарати мають найбільшу доказательну базу при ДН. При цьому необхідно прагнути до досягнення цільового рівня холестерину ЛПНП <2,5 ммоль/л, що орієнтовно відповідає <4,5 ммоль/л загального холестерину. 70% хворих СД з ДН ІV стадії і вище мають дисліпемію. При ЛПНП >3 ммоль/л показано постійний прийом статинів [1, 8, 27].

Статини найбільш ефективні у хворих СД 2-го типу при підвищенні рівня в крові загального холестерину і ЛПНП в поєднанні з ДН І стадії, хоча можуть бути використані і на наступних стадіях ДН. Підвищене вміст в крові тригліцеридів статини знижують досить помірно, ефективніше в цьому випадку препарати з групи фібраторів. Але при термінальних стадіях ДН фібратори протипоказані [20, 26].

В теперішній час ведуться пошуки нових шляхів профілактики і лікування ДН. Найбільш перспективними з них вважають застосування препаратів, що впливають на біохімічні і структурні зміни базальної мембрани клубочків (БКМ) нирки, наприклад препарати, що відновлюють селективність БМК. Відомо, що немаловажну роль в розвитку ДН грає порушений синтез глікозаміноглікана гепаран-сульфату, що входить до складу БМК і забезпечує зарядоселективність ниркового фільтра. Відновлення запасів цього зв'язування в мембранах судин відновлює порушену проникність мембрани і зменшує втрати білка з мочою. Установлено, що раннє призначення глікозаміноглікана гепаран-сульфату в дебюті СД запобігає

розвитку морфологічних змін тканин нирки і появу альбумінурії [22]. Порівняно недавно на фармацевтичному ринку з'явився препарат глікозаміногліканів — сулодексид. При дослідженні нефропротективної активності сулодексида у хворих СД 1-го типу з МАУ достовірно знижувалася екскреція альбуміну з мочою вже через 1 нед. після початку лікування і зберігалася на досягнутому рівні в період 3-9 міс. після скасування препарату. У хворих з протеїнурією екскреція білка з мочою достовірно знижувалася через 3-4 нед. після початку лікування сулодексидом. Досягнутий ефект зберігався після скасування препарату, ускладнень лікування не відзначалося [7].

Іншим напрямком в лікуванні ДН є вплив на неферментне глікозилювання білків. Неферментне глікозилювання структурних білків БМК в умовах гіперглікемії призводить до порушення їх конфігурації і втрати нормальної селективної проникності для білків. Перспективним напрямком в лікуванні судинних ускладнень СД розглядають пошук препаратів, здатних переривати реакцію неферментного глікозилювання. Інтересною експериментальною знахідкою виявилася виявлена здатність ацетилсаліцилової кислоти знижувати глікозилювання білків. Однак її призначення як інгібітора глікозилювання не знайшло широкого клінічного поширення, оскільки дози, в яких препарат викликає дію, повинні бути досить високими, що чревато розвитком побічних ефектів. Совсім недавно був синтезований більш специфічний інгібітор утворення кінцевих продуктів глікозилювання — піридоксамін [5].

Іншим напрямком є вплив на поліоловий шлях обміну глюкози. Підвищений метаболізм глюкози по поліоловому шляху під впливом фермента альдозоредуктази призводить до накопичення сорбітола (осмотично активного речовини) в інсуліннезалежних тканинах, що також сприяє розвитку пізніх ускладнень СД. Для переривання цього процесу в клініці використовують препарати з групи інгібіторів альдозоредуктази (толрестат, статил). В ряду досліджень було продемонстровано зниження МАУ у хворих СД 1-го типу, що отримували інгібітори альдозоредуктази. Однак клінічна ефективність цих препаратів більш виражена при лікуванні діабетическої нейропатії або ретинопатії і менш виражена при лікуванні ДН. Можли-

но, это связано с тем, что полиоловый путь обмена глюкозы играет меньшую роль в патогенезе диабетического поражения почек, чем сосудов других инсулиннезависимых тканей [1, 4].

С недавних пор как лечение ДН рассматривается способ воздействия на активность эндотелиальных клеток. В экспериментальных и клинических исследованиях была четко установлена роль эндотелина-1 как медиатора прогрессирования ДН. В настоящее время проходят экспериментальные испытания препараты, блокирующие рецепторы к эндотелину-1 [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на достаточно большой арсенал лекарственных препаратов, используемых в лечении диабетической нефропатии, результаты лечения данного осложнения являются не всегда успешными. И в этом случае по-прежнему остается актуальным поиск новых терапевтических подходов. Учитывая полиморфность течения сахарного диабета и его наиболее грозного осложнения — диабетической нефропатии, лечебные подходы должны базироваться на комплексном подходе к ведению данных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. — Изд. 4-е, доп. Вып. 4-й. — М., 2009. — 101 с.
2. Богун Л.В. Сахарный диабет и сопутствующие заболевания внутренних органов / Л.В.Богун, Н.А.Ярына, Т.А.Лавренко // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — №20 (392). — С. 20-22.
3. Емельянов В.В. Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции // В.В.Емельянов, Н.Е.Максимова, Н.Н. Мочульская [и др.] // *Вопросы биологической, фармацевтической и медицинской химии*. — 2010. — №1. — С. 3-15.
4. Комелягина Е.Ю. Новые возможности лечения диабетической периферической невропатии / Е.Ю.Комелягина, М.Б.Анциферов // *Фарматека*. — 2010. — №3. — С. 58-63.
5. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза / К.Г.Кремец // *Практическая ангиология*. — 2009. — №7 (26). — С. 35-36.
6. Маньковский Б.Н. Распространенность поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа по данным эпидемиологического исследования СКИФ / Б.Н.Маньковский // *Серце і судини*. — 2009. — №4. — С. 45-49.
7. Панюшкина Г. Эффективность применения сулодексида при сахарном диабете типа 2 / Г.Панюшкина, Э.Минаков, О.Судаков // *Врач*. — 2012. — №6. — С. 34-36.
8. Протоколи надання медичної допомоги хворим із патологією ендокринної системи. — К.:УНПЦУХ-ТЕОТ. — 132 с.
9. Радченко А.Д. «Старые» и «новые» ингибиторы АПФ: портит ли старый конь борозду? / А.Д.Радченко // *Новости медицины и фармации*. — 2011. — №15 (378). — С. 3-8.
10. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В.Шестакова, М.Ш.Шамхалова, И.Я.Ярек-Мартынова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2011. — №1. — С. 81-88.
11. Семидоцкая Ж.Д. Диабетическая нефропатия: стратегия нефропротекции / Ж.Д.Семидоцкая // *Здоров'я України*. — 2012. — №7 (284). — С. 56-57.
12. Фомин В.В. Прямой ингибитор ренина алискирен — самостоятельная стратегия коррекции кардиоренального синдрома при метаболическом синдроме и ожирении / В.В.Фомин, Е.А.Сагинова // *Клиническая нефрология*. — 2010. — №4. — С. 76-80.
13. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология*. — 2012. — №1. — С. 89-115.
14. ACE Inhibitors reduce Kidney Disease Risk in Diabetics with High Blood Pressure // *Dialysis & Transplantation*. — 2007. — Vol. 36, №2. — P. 53.
15. Chrysant S.G. Current status of angiotensin receptor blockers for treatment of cardiovascular disease: focus on telmisartan / S.G.Chrysant, G.S.Chrysant, A.Desai // *J. of Human Hypertension*. — 2005. — Vol. 12. — P. 204-225.
16. DCCT/EDIC Research Group Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes / I.H.deBoer, W.Sun, P.A.Cleary, [et al.] // *N. Engl J. Med*. — 2011. — Vol. 365. — P. 2366-76.
17. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study / M.E.Molitch, M.Steffes, W.Sun [et al.] // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 1536-43.
18. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial / F.Ismail-Beigi, T.Craven, M.A.Banerji [et al.] // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 419-30.
19. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A.Patel, S.MacMahon, J.Chalmers [et al.] // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 829-40.
20. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study / T.M.Davis, R.Ting, J.D. Best [et al.] // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P. 280-290.

21. Elliot W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J.Elliot, P.M.Meyer // *Lancet*. — 2007. — №369. — P. 201-207.
22. Heerspink H.L. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria / H.L.Heerspink, T.Greene, J.B.Lewis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23 (6). — P.1946-1954.
23. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program / T.M.El-Achkar, S.E.Ohmit, P.A.McCullough [et al.] // *Kidney International*. — 2005. — Vol. 67. — P. 1483-1488.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39. — P. 46-75.
25. NKF-KDOQI Guidelines on Diabetes and CKD // *Am. J. Kid. Dis.* — 2007. — №2 (suppl 2). — P. 12-143.
26. Overweight, obesity and metabolic alterations in chronic kidney disease. Prilozi-Contributions / C.Zoccali // *Sec Biol Med Sci.* — 2009. — Vol. 30. — P. 17-31.
27. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population / J.C.Verhave, H.L.Hillege, J.G.Burgerhof [et al.] // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 1967-1973.
28. Thomas M. Anemia in diabetes: marker o mediator of microvascular disease / M.Thomas // *Nature Clinical Practice Nephrology*. — 2007. — №1 (3). — P. 20-30.
29. Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients // S.E.Nielsen, H.Reinhard, D.Zdunek [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* — 2012. — Vol. 97 (1). — P. 71-6.

Є.С.Крутіков, В.О.Цветков, Т.Ф.Поліщук, Л.В.Польська, О.О.Шахназаров. Сучасні підходи до ведення хворих з діабетичною нефропатією. Сімферополь, Україна.

Ключові слова: діабетична нефропатія, лікування.

Стаття присвячена одній з найбільш актуальних проблем сучасної діабетології та нефрології. Подані сучасні дані про лікування ураження нирок у хворих на цукровий діабет. Основна увага приділяється особливостям цукрознижуючої терапії, лікуванню артеріальної гіпертензії, контролю ліпідів крові з метою поліпшення стану хворих та запобіганню прогресування діабетичної нефропатії.

E.S.Krutikov, V.A.Tsvetkov, T.F.Polishchuk, L.V.Polskaya, A.A.Shakhnazarov. New approaches to management of patients with diabetic nephropathy. Simferopol, Ukraine.

Key words: diabetic nephropathy, treatment.

This article is devoted to one of the most important problems of modern diabetology and nephrology. Submitted modern data on the treatment of kidney disease in patients with diabetes. Focuses features to hypoglycemic therapy, treatment of hypertension, control of blood lipids to improve the condition of patients and prevent progression of diabetic nephropathy.

Надійшла до редакції 03.12.2012 р.