

Всемирный конгресс

22-26 мая в г. Милане (Италия) состоялся Всемирный конгресс нефрологов, организаторами которого выступили Европейская ассоциация нефрологии, диализа и трансплантации (ERA-EDTA) и Международное общество нефрологов (ISN).



Президент конгресса Ф. Локателли

В ходе международного форума были определены две ведущие тенденции современных нефрологических знаний:

- интеграция дисциплины в мультидисциплинарном подходе, в первую очередь с кардиологией и диабетологией;
- развитие технических возможностей почечнозаместительной терапии, а именно трансплантологии и диализной помощи.

Лучшими докладами большей частью были признаны из области теоретической нефрологии.

Вопросы интеграции нефрологии с кардиологией и диабетологией рассматривались прежде всего в контексте артериальной гипертензии (АГ). АГ и сахарный диабет (СД) 2 типа имеют ряд общих потенциально модифицируемых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП). Для предупреждения/замедления прогрессирования ХБП строгий контроль АД имеет ключевое значение. У пациентов с ХБП III-V стадий целевым уровнем АД является <130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение АД <125/75 мм рт. ст. При этом в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) показано, что снижение АД у больных СД 2 типа с помощью фиксированной комбинации периндоприл/индапамид способствует улучшению почечных исходов, а отсутствие J-образной кривой при достижении систолического АД <110 мм рт. ст. позволяет более активно проводить антигипертензивную терапию.

Если обратиться к систематическим обзорам Кокрановской библиотеки, то можно констатировать, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эффективны для нефропротекции (то есть замедления скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и темпов развития хронической почечной недостаточности – ХПН) только в максимально переносимых дозах. Таким образом ИАПФ с преимущественно почечным путем выведения, в первую очередь эналаприл и периндоприл, оказывающие более мощное

антигипертензивное и антипротеинурическое действие, очевидно, и способствуют формированию нефропротекторного эффекта. Вероятно, поэтому руководства Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов (2009) рекомендуют не снижать дозу эналаприла 20 мг/сут независимо от показателей СКФ, то есть степени ХПН, в то время как для большинства других ИАПФ СКФ <30 мл/мин требует коррекции дозы препарата.

Для достижения целевого уровня АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Все больные с ХБП должны получать ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА); большинству пациентов требуется диуретик. Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса. При непереносимости ИАПФ рекомендовано назначать БРА. Из новых БРА следует отметить олесартан (20-40 мг/сут), продемонстрировавший эффективность в программе ROADMAP при лечении пациентов с АГ и диабетическим поражением почек.

В исследовании TRANSCEND (использование телмисартана при непереносимости ИАПФ у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, но без ренальной недостаточности (СН) и макроальбуминурии: 5926 пациентов) не было продемонстрировано преимуществ телмисартана по сравнению с плацебо в увеличении в 2 раза уровня креатинина, развитии терминальной ХПН или смерти. Несмотря на снижение соотношения альбумин/креатинин мочи, риск почечных событий был выше при приеме телмисартана (58 (1,96%) в основной группе против 46 (1,55%) в группе плацебо; ОР 1,29, 0,87-1,89; p=0,204), что требует взвешенного подхода к назначению этого БРА у пациентов с сосудистой патологией и заболеваниями почек.

Среди комбинаций антигипертензивных препаратов большую доказательную базу имеют ИАПФ + диуретик (тиазидоподобный), ИАПФ + блокатор кальциевых каналов (БКК) (вероятно, не амлодипин), БРА + БКК, БРА + диуретик. Признано целесообразным воздержаться от комбинации ИАПФ + БРА. Эти рекомендации нашли свое подтверждение в ходе Европейского конгресса кардиологов (2009), проходившего 12-16 июня также в г. Милане. Президент Европейского общества кардиологов, профессор Giuseppe Mancía представил новую стратегию антигипертензивной терапии,

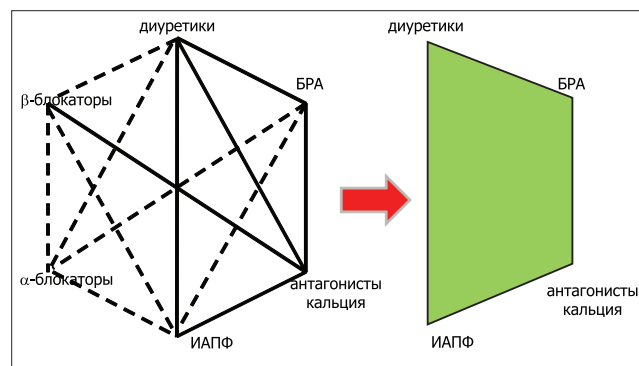


Рис. Комбинации разных классов антигипертензивных препаратов: от ESH/ESC 2007 до ESH 2009

ожидаемую к публикации в октябре 2009 г. В сентябре 2009 г. будут опубликованы и новые рекомендации Европейского общества по лечению АГ у детей и подростков, в которых ИАПФ и БРА также отведена определяющая роль (рис.).

В ходе Всемирного конгресса нефрологов поднимался вопрос эффективности прямых ингибиторов ренина

(ПИР), среди которых единственным применяемым в клинической практике является алискирен. Эффективность этого препарата была доказана в масштабной программе ASPIRE HIGHER. Антигипертензивная активность ПИР уже не вызывает сомнений, частота побочных эффектов при приеме алискирена не превышает таковую плацебо, а отсутствие отдельных побочных эффектов (кашель при использовании ИАПФ, агевзия и аносмия (нарушение восприятия вкуса и запахов) – при использовании БРА, ИАПФ) повышают привлекательность алискирена. Кроме того, в отличие от ИАПФ и БРА ПИР снижают содержание ренина и ангиотензина II в сыворотке крови.

Таблица. Сравнение антигипертензивной эффективности ИАПФ, БРА и ПИР

Параметр	ИАПФ	БРА	ПИР
Количество исследований	92	46	6
Количество пациентов	12954	13451	3694
Начальное АД	157/101	156/101	
Снижение АД	-8,0/-5,0	-8,0/-5,0	- 8,7/-5,0 (300 мг) -11,4/-6,6 (600 мг)

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2008

По данным Кокрановского обзора (2008), ИАПФ, БРА и ПИР обладают сравнимой эффективностью в снижении АД (табл.).

При этом доза алискирена 600 мг/сут для клинической практики не зарегистрирована, хотя и демонстрирует более выраженный антигипертензивный эффект. Стандартной терапевтической дозой считается 300 мг/сут однократно, хотя доза 150 мг/сут также может быть эффективной. Рассматривается и эффективная комбинация ИАПФ + алискирен; получены убедительные данные по рациональному использованию комбинации лосартан + алискирен при левожелудочковой гипертрофии (ALLAY). В 2010 г. ожидаются результаты исследования ALTITUDE, имеющего схожий дизайн с ONTARGET. Надеемся, что полученные данные будут интересными. Пока же создается впечатление, что ПИР являются альтернативой БРА (за исключением препаратов с доказанной эффективностью при ХБП).

В рамках секции, посвященной лечению диабетической болезни почек, на конгрессе еще раз была подтверждена эффективность ИАПФ и БРА в профилактике перехода нормоальбуминурии в микро- и макроальбуминурию. Подчеркнуто, что эти группы препаратов назначают независимо от наличия/отсутствия АГ. ПИР (алискирен) также начинают позиционировать при диабетической болезни почек.

Среди данных, приведенных в Кокрановской библиотеке, заслуживает внимания метаанализ 49 исследований с участием 12 067 пациентов с диабетической болезнью почек. Результаты этого метаанализа свидетельствуют об одинаковой эффективности ИАПФ и БРА в формировании почечных исходов: развитии терминальной ХПН, удвоении уровня креатинина, предупреждении прогрессирования микроальбуминурии в макроальбуминурию, обратном развитии микроальбуминурии в нормоальбуминурию. Однако низкие дозы ИАПФ и БРА не отличались по влиянию на исход (уменьшение смертности) между собой и не отличались от плацебо, в то время как высокие дозы ИАПФ (максимально переносимые) сопровождались достоверным снижением смертности от всех причин при СД 2 типа.

Таким образом, снижение АД и уменьшение протеинурии действительно может способствовать уменьшению частоты кардиоваскулярных событий и смерти. Однако вопросы выбора стратегии для предотвращения снижения функции почек остаются открытыми.

последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, главный детский нефролог МЗ Украины

нефрологов: что нового?

В ходе конгресса были представлены результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования по использованию антифибротического агента — пирфенидона. Применение этого препарата в дозе 1200 мг по сравнению с плацебо в течение года позволило значительно улучшить СКФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Отдельный симпозиум был посвящен многообещающим исследованиям по применению селективных ингибиторов натрийглюкозного переносчика SGLT2, который осуществляет обратный транспорт глюкозы

и плацебо в снижении комбинированной кардиоваскулярной точки, инфаркта и инсульта в течение 3,8 года их применения у 396 пациентов с ХПН, находящихся на диализе, было высказано предположение, что терапию статинами следует прекращать после начала почечнозаместительной терапии. Несмотря на то что прием розувастатина сопровождался снижением уровня холестерина ЛПНП на 43% и СРБ на 11% (в меньшей мере у пациентов с диабетической болезнью почек), это исследование не продемонстрировало преимуществ, полученных при назначении аторвастатина в исследовании 4D.

Достаточно подробно обсуждались побочные эффекты статинов, среди которых — влияние на мышечную ткань и эректильную функцию. Последнее немаловажно для пациентов, получающих финастерид, так как суммация негативного эффекта может формировать жалобу на эректильную функцию. В этом контексте небезынтересно вспомнить об исследовании, в котором частота эректильной дисфункции при приеме статинов была достоверно выше (1,1%, n=110 685, p<0,0001) по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты этой группы (0,4%, n=106 214). Статистическая выборка представлена без учета наличия заболевания почек. Эректильная дисфункция



в проксимальных канальцах. Назначение дапаглифлозина приводит к подавлению всасывания профильтрованной глюкозы и тем самым способствует снижению гликемии при СД. Ожидается, что при назначении препаратов этой группы может увеличиваться количество инфекционных осложнений со стороны мочевыводящих путей. Напомним, что консенсусные рекомендации ADA и EAD (2008) предполагают равные возможности для пероральной сахароснижающей терапии с помощью комбинации до 3 препаратов или сочетания метформина с инсулинотерапией, хотя в 2009 г. в г. Орландо такая тактика была подвергнута критической оценке.

Среди новых препаратов, предлагаемых для снижения протеинурии, был представлен антагонист эндотелина авозентан. В многоцентровом исследовании, проведенном в 36 странах (1392 пациента с СД 2 типа), было показано достоверное дозозависимое снижение соотношения альбумин/креатинин мочи при использовании 25 и 50 мг авозентана по сравнению с плацебо. Однако не было получено снижения прироста креатинина и уменьшения случаев формирования терминальной ХПН. Более того, исследование было досрочно прекращено из-за существенного увеличения числа больных с СН на фоне задержки жидкости, вызываемой приемом авозентана.

Снижение функции почек сопровождается повышением эффективности аспирина в снижении кардиоваскулярных событий у пациентов с гипертензией — такой вывод был сделан по результатам рандомизированного исследования. Среди каждой сотни пациентов со СКФ <45 мл/мин, получавших ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг, было предотвращено 8 больших кардиоваскулярных событий и 5 случаев смерти от всех причин при увеличении случаев кровотечений на 3.

Активную дискуссию в рамках конгресса вызвали вопросы о роли статинов в нефрологии. Известно, что эта группа препаратов способствует стабилизации атеросклеротической бляшки и замедлению прогрессирования атеросклероза. Однако после получения результатов исследования AURORA, продемонстрировавшего отсутствие отличий между розувастатином 10 мг



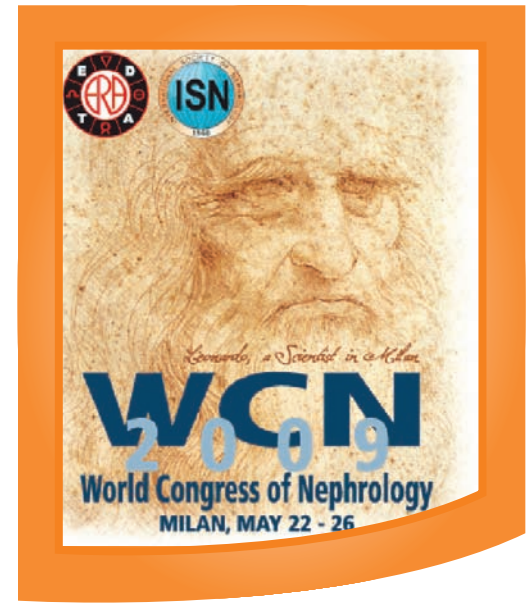
была документирована у пациентов, принимавших симва-статин, аторвастатин и розувастатин, и не наблюдалась при приеме правастатина и флу-вастатина. Следует отметить, что эректильная дисфункция может наблюдаться также при назначении фибратов, бета-блокаторов и трициклических антидепрессантов.

В рамках секции, посвященной почечнозаместительной терапии, были представлены новые диализные аппараты, циклеры и их расходные материалы; подтверждена целесообразность начала почечнозаместительной терапии с додиализной трансплантации почки и более интенсивного диализа. При оценке риска хронической нефропатии трансплантанта проведение биопсии трансплантированной почки целесообразно на 3-м месяце после ее трансплантации.

30-летнее наблюдение более чем 2 тыс. больных показывает, что развитие ХПН среди пациентов, выступивших донорами живой почки, документируется не чаще, чем в общей популяции. Среди новых режимов лечения посттрансплантационных пациентов были представлены результаты 5-летнего исследования по успешному сочетанному использованию такролимуса и 100 мг кетоконазола. Другое исследование свидетельствовало о том, что у женщин с уровнем СКФ 60-89 мл/мин даже при наличии АГ нет высокого риска преэклампсии, преждевременных родов и низкой гестационной массы плода.



Певцы «Ла Скала» приветствуют участников конгресса



Особый интерес участников конгресса вызвали результаты рандомизированного исследования, которые противоречат современным руководствам по лечению анемии при ХПН. Согласно результатам этого исследования, добавление 300 мг витамина С в/в трижды в неделю на протяжении 3 мес к стандартной терапии эритропоэтином и железом позволило уменьшить эритропоэтинрезистентность и быстрее достичь целевых уровней гемоглобина. В другом исследовании было показано, что достижение нормального уровня гемоглобина 130-149 г/л по сравнению с целевыми субоптимальными значениями 110-129 г/л у пациентов с СД 2 типа и додиализной ХБП при наблюдении в течение 2 лет не дает достоверных преимуществ в замедлении снижения СКФ, нормализации АД или повышении качества жизни, но значительно (в 4 раза) увеличивает потребность в эритропоэтинстимулирующих агентах.

Гипотензия во время диализа является нередким осложнением почечнозаместительной терапии. Считается, что в ее возникновении ведущую роль играет истощение резервов норадреналина. В ходе конгресса было представлено двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование, посвященное использованию дроксидапы, которая подвергается энзиматическому расщеплению до норадреналина. Назначение 600 мг дроксидапы за 1 ч до диализа позволило достоверно повысить АД и избежать преждевременного прекращения процедуры диализа у пациентов с интрадиализной гипотензией (II фаза клинических испытаний).

В 2008 г. были опубликованы два новых руководства по ведению пациентов с ХБП и вирусным гепатитом С и обновлены существующие рекомендации по лечению анемии, которые планируется включить в программу REENA 2009 (www.geena.org.ua). Осенью 2009 г. выйдут в свет рекомендации по фосфорно-кальциевому обмену у пациентов с ХБП, в 2010 г. — рекомендации по лечению гломерулонефрита. Рекомендации по фосфорно-кальциевому обмену интенсивно обсуждаются уже на протяжении 2 лет, но на сегодня единой точки зрения пока достичь не удалось.

Среди лучших 20 докладов в этом году было представлено 2-летнее исследование с участием 8609 пациентов, получавших почечнозаместительную терапию гемо- и перитонеальным диализом. По результатам этого исследования улучшения выживаемости пациентов, достигших целевых значений паратгормона и кальция сыворотки крови согласно имеющемуся руководству, не наблюдалось.

Особый интерес ученых вызвали результаты крупнейшего на сегодня исследования по исходам острого поражения почек у 51 593 пациентов в 2-летней динамике. Авторы исследования пришли к выводу о необходимости продления срока наблюдения за такими больными как минимум до 2 лет ввиду формирования у них поздних негативных исходов. В детской нефрологии в Украине применяется именно такой подход, определяющий необходимость катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими острую почечную недостаточность, в течение 2 лет в группе инвалидов.

На конгрессе также был предложен новый тест для раннего выявления острого поражения почек — нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (NGAL), примерно на сутки ранее креатинина крови реагирующий на развитие острой почечной недостаточности.

В заключение следует отметить, что Всемирный конгресс нефрологов в очередной раз продемонстрировал неуклонное развитие научно-практической мысли и готовность нефрологов к междисциплинарному сотрудничеству.