

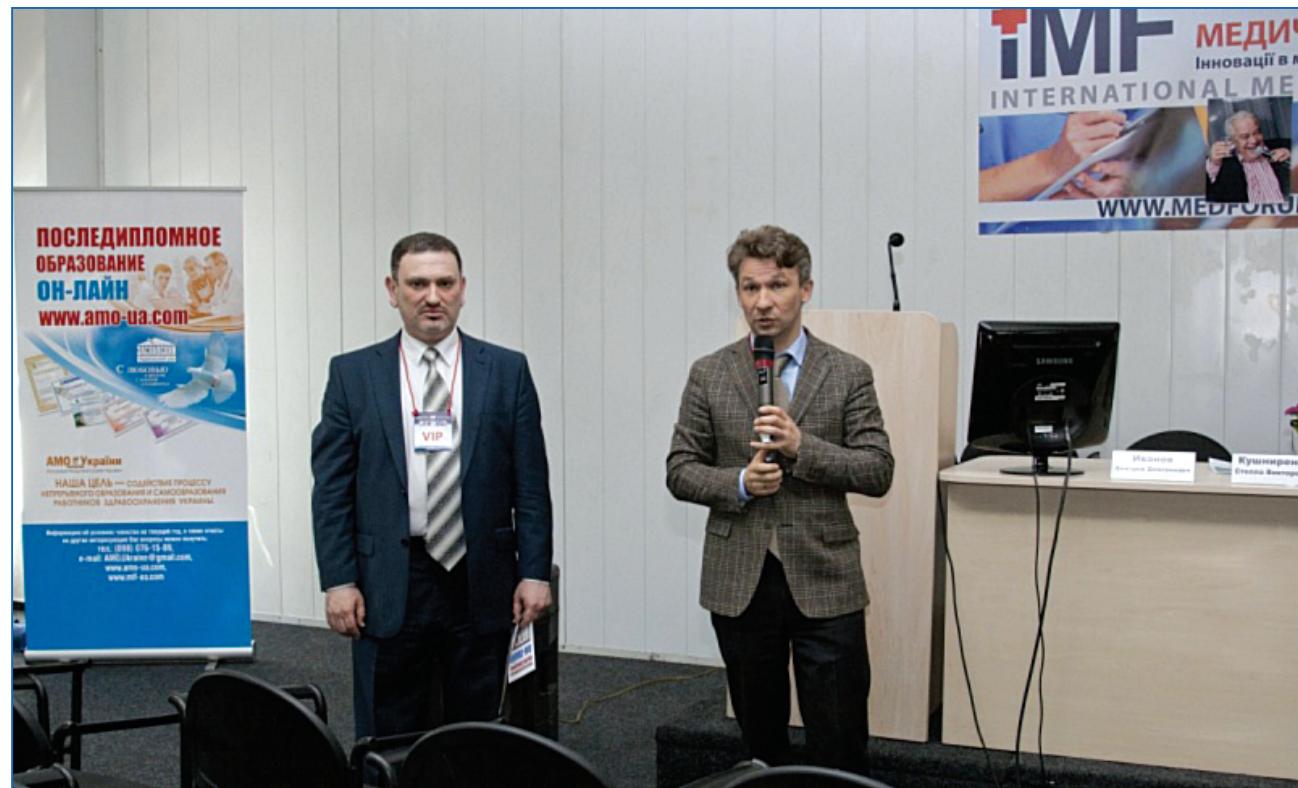
СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В НЕФРОЛОГИИ

17–19 апреля 2013 г. по инициативе Ассоциации медицинского образования Украины, ТМ «Издательский дом «Заславский» с участием ведущих ученых-медиков Украины в рамках ежегодного международного медицинского форума в здании выставочного комплекса «КиевЭкспоПлаза» (г. Киев) впервые были проведены Викторовские чтения в память о выдающемся украинском фармакологе Алексее Павловиче Викторове. Программа Викторовских чтений состояла из пяти конференций, посвященных вопросам рациональной фармакотерапии в области кардиологии, нефрологии, педиатрии, неврологии, эндокринологии.

Конференция «Сучасна фармакотерапія у нефрології», состоявшаяся 17 апреля 2013 г., в первый день проведения Викторовских чтений, вызвала огромный интерес у присутствующих нефрологов, семейных терапевтов и врачей других специальностей.

Открыл конференцию исполнительный директор АМО Украины, глава Издательского дома «Заславский» А.Ю. Заславский. В своем вступительном слове он рассказал о новых возможностях дистанционного последипломного образования, которые Ассоциация предлагает на сайте интернет-издания «Новости медицины и фармации». Сообщил о том, что с помощью данного интернет-ресурса все участники Викторовских чтений получат не только сертификат участника симпозиума, в котором непосредственно приняли участие, но и возможность заработать до 50 дополнительных баллов к аттестации, воспользовавшись выданными им кодами приглашения. Затем слово взял председатель конференции — заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины, д.м.н., профессор Д.Д. Иванов.

Свой доклад «Особенности лечения артериальной гипертензии при заболеваниях почек» Дмитрий



А.Ю. Заславский и проф. Д.Д. Иванов

Дмитриевич начал с характеристики термина «хроническая болезнь почек» (ХБП). ХБП определяется как нарушения структуры или функций почки, дляющиеся более 3 месяцев и имеющие последствия для здоровья. Маркерами заболевания являются альбуминурия, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², седимент мочи, электролитные нарушения и другие канальцевые расстройства, аномалии по гистологии, структурные аномалии по визуализации, трансплантация почки.

В структуре осложнений ХБП лидирующие место занимает синдром артериальной гипертензии (АГ). Для пациентов, входящих в группу повышенного риска АГ (в том числе страдающих ХБП), уровень АД более 130/80 мм рт.ст. считается повышенным. При АД > 130/80 мм рт.ст. у пациентов с ХБП (недиализная стадия) при наличии микроальбуминурии 30–300 мг/сут (2D) или более 300 мг/сут (1B) проводится терапия с назначением блокаторов рецепторов ангиотензина/ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА/иАПФ). При отсутствии микроальбуминурии иАПФ/БРА назначаются при АД > 140/90 мм рт.ст. (KDIGO, 2012).

Все существующие рекомендации при ХБП предполагают:

- подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): иАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина, антагонисты альдостерона;
- β-блокаторы (небиволол), карведилол ($\alpha\beta$);
- кальциевые блокаторы (лерканидипин);
- диуретики (тиазидоподобные, петлевые);
- симпатолитики (моксонидин, урапидил).

Далее проф. Д.Д. Иванов перечислил препараты выбора, их лекарственные свойства и преимущества, а также указал схемы терапии ХБП, сделав акцент на том, что при заболеваниях почек практически всегда используется стартовая комбинированная терапия: иАПФ/БРА + диуретик, далее лерканидипин и/или моксогамма, небиволол. Среди иАПФ чаще используют эналаприл и рамиприл (рамигамма), сартанов — ирбесартан, кардосал. В качестве сопутствующей терапии для предотвращения развития таких частых синдромов, как гиперурикемия и полинейропатия, докладчик рекомендовал препараты аллопуринол/магнерот, тиогамма-турбо.

В своем докладе «Оптимізація антигіпертензивної терапії хронічних асоційованих захворювань» д.м.н., професор Валентина Алексеевна Мойсеенко (Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца) рассмотрела возможные схемы лечения артериальной гипертензии при хронических ассоциированных заболеваниях. В начале доклада были выделены некоторые возбудители ассоциированных заболеваний, которые оказывают

воздействие на функционирование почек (со стороны ЖКТ — *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, со стороны сердца и носоглотки — стрептококк, стафилококк, со стороны печени — вирусы гепатитов В и С, со стороны верхних дыхательных путей — ОРВИ). Говоря о нефрологических заболеваниях, докладчик подчеркнула их ассоциированный характер протекания, назвав такие серьезные сопутствующие хронические состояния, как диабет 1-го и 2-го типа, остеопороз, дисбиоз кишечника, adenotonзиллит и, конечно же, кардиоваскулярные проблемы — артериальная гипертензия и ревматоидный миокардит.

Рассматривая вопросы взаимоинтеграции клинической нефрологии и кардиологии, В.А. Мойсеенко отметила, что в последние годы было четко установлено, что любое острое или хроническое заболевание почек ассоциируется с высоким уровнем общей и сердечно-сосудистой летальности.

Стандартами общей терапевтической практики в лечении АГ являются этиотропная (антибактериальная, при отсутствии нефротоксичности — противовирусная), симптоматическая (петлевые, тиазидные диуретики, антигипертензивные препараты: иАПФ, сартаны, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов 3-го поколения), патогенетическая терапия (глюкокортикоиды, противовоспалительные средства, иммунокоррекция, дезинтоксикация, антиоксидантная защита, микроциркуляция и т.д.).

При этом одной из ключевых терапевтических мишеней является блокада РААС, поскольку при этом достигаются одновременный контроль объема циркулирующей крови, электролитный баланс и гемодинамическая стабильность. Ингибиторы РААС снижают распад брадикинина — выход оксида азота и простагландинов, благодаря чему осуществляется дополнительная вазодилатация. При приеме БРА данный эффект не достигается.

Далее Валентина Алексеевна ознакомила присутствующих с материалами Руководства по лечению АГ и рекомендациями Американского общества гипертензии, Европейского общества гипертензии, Совета по изучению высокого АД Американской ассоциации сердца.

В период с 01.01.2000 г. по 01.03.2011 г. были проведены масштабные исследования, в которых приняли участие медицинские учреждения Нидерландов, Франции, Великобритании. С целью определения оптимальных путей снижения долгосрочного риска появления сердечно-сосудистых осложнений и смертности был проведен анализ 20 рандомизированных клинических исследований влияния антигипертензивных препаратов (АГП). В них приняли участие 158 998 пациентов, из них 71 401 — в основной группе, принимавшей иАПФ, и 87 597 — в группе контроля.

По результатам данного анализа были сделаны следующие выводы:

— существуют прямо противоположные точки зрения на специфические свойства различных антигипертензивных препаратов и их комбинации;

— контроль АД до целевого уровня $< 130/80$ мм рт.ст. (ADA, 2012) и оптимизация уровня глюкозы ($\text{HbA1c} < 7\%$) являются основой для уменьшения кардиоваскулярных, почечных и неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа;

— поддерживается концепция агрессивного снижения АД как жизненно важного направления в лечении пациентов с СД 2-го типа, независимо от способа проводимого лечения;

— для прогноза диабетической нефропатии важной является ликвидация гиперфильтрации как 1–2-й стадии диабетического поражения почек за счет оптимизации АД и уровня гликемии;

— достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с группой контроля достигалось при комбинации «иАПФ + мочегонное» (индапамид);

— очевидным является различное влияние разных комбинаций на результаты лечения, даже при одинаковых показателях снижения АД;

— сопутствующая терапия при коморбидных состояниях может усилить или минимизировать преимущества и побочное действие АГП;

— стратегия простого присоединения дополнительных препаратов пациентам, которые принимают 2 и более АГП, в целях более выраженного снижения АД может привести к негативным последствиям, а использование доказательных данных по снижению кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин — к ожидаемой продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом порядка 2–5 лет.

Проблема поддержания нутритивного статуса у пациентов, находящихся на гемодиализе, была рассмотрена в анализе предварительных результатов исследования «МОНАРХ» и представлена в докладе К.В. Томин (авторы исследования Д.Д. Иванов, К.В. Томин) «Попередні результати корекції нутритивної недостатності у пацієнтів, що отримують нирково-замісну терапію» (отделение нефрологии и гемодиализа Александровской клинической больницы, г. Киев).

В начале выступления К.В. Томин определила нутритивный статус как комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, которые характеризуют количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. Для определения нарушений нутритивного статуса используется термин «белково-энергетическая недостаточность» (malnutrition). Их

частота зависит от степени почечной недостаточности.

Нарушения нутритивного статуса отмечаются у пациентов в додиализный период, при проведении перитонеального и программного гемодиализа.

В додиализный период они вызваны снижением аппетита, уремической интоксикацией, метаболическим ацидозом, хроническим воспалительным синдромом, сопутствующими заболеваниями, также обусловлены пожилым возрастом, психологическими и социально-экономическими факторами.

В период проведения перитонеального диализа их причинами являются потеря аминокислот (1–3,5 г), витаминов (5–15 г), абсорбция глюкозы, ощущение сытости, вызванное нахождением диализата в брюшной полости, воспаления, инфекции (перитониты), высокая проницаемость серозной оболочки, повышение уровня цитокинов.

При проведении программного гемодиализа нарушения нутритивного статуса могут быть вызваны неадекватным диализом, более выраженной, чем в додиализный период, анорексией, выраженным уремическим синдромом, воспалением, активацией катаболизма при диализе, утратой аминокислот, витаминов.

Коррекция нутритивного статуса у таких пациентов является одной из актуальных задач, стоящих сегодня перед нефрологами.

Докладчик представила предварительные данные исследования «МОНАРХ» (Использование мориамина форте у пациентов с нутритивной недостаточностью при хронической болезни почек 4–5-й стадии), в котором приняли участие 30 пациентов. 15 пациентам проводилась симптоматическая терапия, а 15 принимали мориамин форте по 2 капсулы 3 раза в сутки.

Мориамин форте — комбинированный препарат, действие которого обусловлено эффектами витаминов, макро- и микроэлементов, входящих в его состав, оказывающий поливитаминное, метаболическое действие.

До начала приема препарата у всех пациентов отмечались нарушения нутритивного статуса средней степени тяжести. Через месяц после начала приема мориамина форте — начальные проявления нарушений. У 3 пациентов (20 %) после первого приема препарата отмечалась тошнота, однако впоследствии побочных действий зафиксировано не было, что позволило сделать вывод о том, что применение мориамина форте приводит к улучшению клинико-лабораторных и антропометрических показателей, которые характеризуют нутритивный статус пациентов с ХБП.

В докладе «Сосудистая терапия при заболеваний почек» д.м.н., проф. С.В. Кушниренко (кафедра

нефрологии и ПЗТ НМАПО им. П.Л. Шупика) ознакомила присутствующих с основными принципами лечения данной проблемы, которыми являются гипотензивная терапия (иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и др.), применение периферических вазодилататоров, антитромботических средств и антипротекторов, среди которых особый интерес вызывает тивортин — донатор оксида азота. Также докладчик подробно остановилась на рассмотрении протоколов обследования и лечения таких серьезных заболеваний, как гломерулонефрит, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность у детей и др.

В докладе, завершающем работу конференции, «Інфекції сечової системи: оновлення 2013» проф. Д.Д. Иванов представил подробный обзор современных подходов в диагностике, лечении с характеристикой препаратов, применяемых при лечении инфекций мочевого тракта.

В начале доклада профессор привел классификацию инфекций мочевого тракта (EAU, 2012/13). Согласно уровню поражения выделяют уретрит, цистит, пиелонефрит, уросепсис. По уровню поражения (EAU, 2012) подразделяются на инфекции верхних (пиелонефрит) и нижних (цистит) отделов мочевых путей, по эпизоду — на первые и рецидивирующие (персистирующие, неизлечимые, реинфекция), по тяжести — простые или трудные (с гипертермией), по наличию симптомов — симптомные и бессимптомные, по наличию осложнений — осложненные и неосложненные.

В случае с простой инфекцией лечение ограничивается 3–5-дневным курсом, а если инфекция осложненная — проводятся дополнительные исследования. Стандартную антибактериальную терапию монопрепаратором проводят в течение 10 дней, в случае осложненной инфекции — в течение 14–21 дня, возможна комбинированная терапия.

Д.Д. Иванов подробно остановился на вопросах диагностики. Патогномоничными признаками являются уровень лейкоцитурии $\geq 10/\text{мм}^2$, наличие кишечной палочки в диагностически значимом титре и клинические симптомы. В случае цистита наблюдаются только локальные проявления, при пиелонефрите — изменения со стороны всего организма в виде лейкоцитоза, повышения СОЭ, С-реактивного белка, общего синдрома интоксикации. Далее Дмитрий Дмитриевич остановился на вопросах лечения инфекций мочевого тракта. При лечении цистита у беременных рекомендуется использовать нитрофурантоин, во втором триместре возможно назначение бисептола. В случае пиелонефрита методом выбора являются цефалоспорины 3-го поколения, например цефтриаксон.

На практике в лечении цистита как у детей, так и у взрослых есть две возможности. Первая — уроантисептик. Например, на постсоветском пространстве она успешно применяется путем назначения фурамага. Согласно исследованию «Дармис» (2011), резистентность к нему не превышает 10 %. Ультраструктурные изменения, выявленные в клетках *E.coli* штамма M-17, ингибируемых препаратом фурамаг, свидетельствуют об определенной специфике его воздействия на процесс деления клеток, что приводит в конечном итоге к подавлению развития биопленок данных микроорганизмов.

При первом эпизоде уроантисептик применяется в течение 5 дней, при втором — 7 дней. С другой стороны, есть и тактика назначения с первого эпизода цефалоспорина, например цефикса, или фторхинолона. В этом случае длительность лечения составляет 3 дня при первом и 5 дней — при повторном эпизоде цистита. При повторном эпизоде необходимо сменить препарат и провести более глубокое обследование, которое у детей включает миционную цистограмму, а для взрослых и детей — анализы на уреаплазму, микоплазму, хламидии, трихомонады.

При назначении фторхинолона предпочтение отдается ципрофлоксацину и левофлоксацину, цефалоспорина — цефуроксиму (цефутилу) или цефиксу — препарату 3-го поколения. Фитопрепараты в Европейских рекомендациях описаны как вспомогательная терапия. В Украине их назначают достаточно часто, к примеру канефрон или, как альтернатива препаратам клюквы, рекомендованным Европейской ассоциацией урологов, афлазин. Действующим веществом афлазина является гибискус. Это новый класс высокоактивных препаратов, ориентированных на селективность действия к возбудителю инфекций мочевых путей. Его можно применять у беременных. У этого препарата есть доказательная база применения в лечении бессимптомной бактериурии, которая показала в течение 6 месяцев полное исчезновение бактериурии. Фитотерапия может являться дополнительной терапией, а также назначаться в целях профилактики.

У мужчин, как правило, курс лечения инфекций мочевых путей составляет не меньше 7 дней, обычно используются фторхинолоны. Нитрофураны не применяются, реже используются цефалоспорины 3-го поколения. Также не используют защищенный амоксициллин и нитроксолин.

Противомикробная терапия у детей по рекомендациям проводится 5–7 дней. У детей в возрасте до 1 года уже при первом эпизоде инфекции мочевого тракта следует выполнять миционную цистограмму.

Профилактика показана в том случае, если есть 2 эпизода заболевания за полгода, 3 эпизода — в течение года либо присутствуют риск-факторы рецидивирования процесса.

Лечение пиелонефрита в случае неосложненного течения может проводиться амбулаторно.

В лечении острого пиелонефрита профессор Д.Д. Иванов выделил три обязательные составляющие:

- дезинтоксикацию и цитопротекцию (реосорбилакт в/в 6–8 мл/кг — 3–4 дня или ксилат);
- противовоспалительную терапию (парацетамол 3–4 дня + ингибиторы циклооксигеназы II (нимесулид));
- антибактериальную терапию (ступенчатую) — 10 дней.

В качестве дополнительной терапии — фитотерапия канефроном либо афлазином.

При лечении острого пиелонефрита используются антибиотики — фторхинолоны, цефалоспорины 3-го поколения, при кокковой флоре — защищенные аминопенициллины или аминогликозиды. Что касается фторхинолонов, то практически во всех рекомендациях названы четыре препарата, рекомендуемых к применению при пиелонефrite: ципро-, лево-, нор- и гатифлоксацин.

При инфузионном лечении пиелонефрита докладчик указал на возможность использования следующей схемы:

- лефлоцин 750 мг, 7 дней;
- реосорбилакт 200 мл 2 р. в сутки, 3 дня;
- инфулган 0,75–1 г 2 р. в сутки, 3 дня.

Десятидневный курс лечения проводится в случае применения цефалоспорина, преимущества которого в том, что его можно назначать детям, беременным женщинам.

Из цефалоспоринов 2-го поколения рекомендуется только цефуроксим в пероральной либо парентеральной форме. Парентеральные цефалоспорины 3-го поколения обычно применяют в течение первых трех дней, а затем пациент пере-

водится на пероральную терапию. Рекомендуемым нами в данном случае препаратом является цефикс (цефиксим). К нему не растет резистентность, он не характеризуется негативными побочными эффектами. Таким образом, обычный десятидневный курс лечения — это парентерально цефалоспорин в течение трех дней, а затем перорально цефиксим в течение 7 дней. Для мужчин — терапия фторхинолонами в течение 14 дней.

В качестве сопроводительной терапии используется канефрон Н либо афлазин. Канефрон Н особенно рекомендуется страдающим сахарным диабетом и детям от одного года жизни.

Серьезной проблемой является борьба с энтерококками и метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*. В этом случае применяется линезолид, который активен против стафилококков, энтерококков, стрептококков (в том числе ванкомицин-резистентных). Препарат назначается в дозе 600 мг дважды в сутки (парентерально либо перорально), не требует уменьшения дозы при нарушении функции почек или диализе (вводится после диализа), является препаратом выбора при сепсисе.

При амбулаторном лечении пиелонефрита используется пероральный способ введения лекарств. Лечение включает дезинтоксикацию (3–7 дней), применение противовоспалительных средств — парацетамола и/или нимесулида. Цефалоспорины, в том числе цефикс, принимаются в течение 10 дней, левофлоксацин — 7 дней.

Профилактическое лечение пиелонефрита показано при наличии более двух рецидивов в течение года, в случае осложненного течения либо при наличии риск-факторов. В этих случаях проводится низкодозовая профилактическая терапия фурамагом либо бисептолом, а также афлазином или канефроном Н в течение 3–12 месяцев.

Подготовила Наталья МЯГКОВА □