

ДОБРИК О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОБІЛКОВОЇ ДІЄТИ І КЕТОАНАЛОГІВ АМІНОКИСЛОТ ЯК КОМПЛЕКСУ РЕНОПРОТЕКТОРНИХ ЗАСОБІВ У ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК

Однією з актуальних проблем нефрології є поліпшення якості життя і загального виживання хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), поширеність якої у світі неухильно збільшується. За даними епідеміологічних досліджень, хворі зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв становлять 5 % загальної популяції дорослого населення у світі [1]. В Україні поширеність даної патології становить 900 випадків на 100 000 населення.

У рекомендаціях, запропонованих експертами Національного ниркового фонду США (2002), введено поняття «хронічне захворювання нирок» (ХЗН), яке об'єднує всі захворювання нирок тривалістю понад 3 місяці, що можуть прогресувати з розвитком термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Відповідно до цієї концепції додіалізний період ХНН включає III (ШКФ — 30–59 мл/хв/1,73 м²) і IV (ШКФ — 15–29 мл/хв/1,73 м²) стадії ХЗН [1].

У хворих із ХЗН на додіалізному етапі при швидкості клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв показана дієта зі зниженим умістом білка, так звана низькобілкова дієта (НБД — 0,6–0,3 г/кг маси тіла на добу) [1]. Ця рекомендація заснована на тому, що при ХЗН пошкоджені нирки не справляються з виділенням продуктів розпаду білків, які накопичуються в організмі і в кінцевому підсумку призводять до маніфестації симптомів уремії. Крім того, при деградації білків може утворюватися ряд невідомих метаболітів (середні молекули), частина з яких має прооксидантні властивості, а деякі з них можуть сприяти хронічному запаленню. Також у зв'язку з тим, що споживання білка впливає на його екскрецію з сечею, низькобілкова дієта може чинити захисну дію щодо паренхіми нирок за рахунок зменшення протеїнурії, що може доповнювати нефропротективні ефекти певних препаратів [2]. Лікарі всього світу будують терапію своїх пацієнтів за визначеними канонами: 1) режим; 2) дієта; 3) медикаментозні середники.

Найбільша кількість публікацій у медичній літературі присвячується саме медикаментозній терапії, у той час як режиму та дієти приділяється набагато менше уваги. Проте в нефрології перших два пункти займають провідне місце у збільшенні тривалості життя та збереженні функції нирок, що саме й називається ренопротекцією.

Щодо режиму, то всі нефрологи говорять про здоровий спосіб життя, помірні фізичні навантаження у режимі ЛФК, відмову від шкідливих звичок.

Дієта потребує значно більшої уваги, оскільки це щоденний довічний фактор, який навантажує нирки та виснажує їх.

Як добре відомо, харчування людини складається з макронутрієнтів (білки, жири, вуглеводи) та мікронутрієнтів (вітаміни, мікроелементи), кількість та якість яких повинні бути повноцінними та збалансованими для оптимального розвитку та функції як окремих органів та систем, так і всього організму.

Сьогодні проведення нирковозамісної терапії нефрологами всього світу визнано надзвичайно дорогим та проблемним.

Особливо гостро проблема нирковозамісної терапії стоїть в Україні, оскільки, окрім фінансового питання, існуючі центри гемодіалізу не забезпечують потреби всіх пацієнтів. Процедура трансплантації нирки до сих пір законодавчо не оформлена.

Тому саме життя вимагає, щоб медики приділяли особливу увагу ренопротекції і найголовнішій її складовій — низькобілковій дієті в комплексі з кетоаналогами незамінних амінокислот.

Нефрологи всього світу вже протягом майже 100 років вивчають вплив білків на стан та функцію нирок. Дані були суперечливими, змінювалися залежно від нових методів фармакотерапії та нирковозамісної терапії. Але все ж учені дійшли висновку, що низькобілкова дієта (кількість білка — 0,8–0,4 г/кг

© Добрик О.О., 2013

© «Нирки», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

залежно від стадії ХЗН) має позитивний вплив на тривалість життя нирок.

Відомо, що білки в організм людини надходять тільки з їжею, вони не можуть накопичуватися про запас, але можуть окислюватися зі звільненням енергії, перетворюватися на жири та вуглеводи.

Саме тому встановлені такі позитивні результати низькобілкової дієти в комплексі з кетоаналогами незамінних амінокислот, як:

- зменшення азотистих продуктів у крові;
- покращення ліпідного профілю;
- нормалізація артеріального тиску;
- нормалізація глікемічного профілю (що надзвичайно важливо при цукровому діабеті);
- покращення кальцій-фосфорного обміну та зменшення гіперпаратиреїдизму.

Окрім позитивного впливу на обмінні процеси в організмі пацієнтів, що значно покращує якість життя, низькобілкові дієти в комплексі з кетоаналогами позитивно впливають на паренхіму нирок. Надлишок білка призводить до гіперфільтрації у залишкових нефронах, протеїнурії, яка, у свою чергу, спричиняє фіброз нефронів та має апоптозний ефект, викликає утворення молекул середньої маси та маломовного діальдегіду, що веде до оксидантного стресу.

Дані проф. Vincenzo Bellizzi (Італія, 2010) свідчать про те, що низькобілкові дієти (рівень білка — 0,55 г/кг) зменшують рівень бікарбонатів, паратиреїдного гормону у нефрологічних хворих та подовжують життя пацієнтів на 59 міс. (проти 23 міс. при білковій квоті 0,8 г/кг), причому рівень білково-енергетичної недостатності становив 1 %.

Окрім того, наведені вище ефекти дають змогу значно зменшити застосування таких фармакологічних середників, як ІАПФ або БРА II, фосфатних біндерів, статинів, еритропоєтинів, паратгормону та ін., що, у свою чергу, значно знижує вартість лікування.

Білкова квота повинна бути контрольована у дітей та людей похилого віку. Дитячий вік вимагає певних норм пластичних нутрієнтів для росту та розвитку, а люди похилого віку через супутні захворювання мають протипоказання до діалізу.

При травленні білків утворюються амінокислоти (близько 25), які всмоктуються в кров. Розрізняють незамінні та замінні амінокислоти. З них утворюються власні білки, специфічні для кожного організму. Тому при обмеженні кількості тваринного та рослинного білка в раціоні нефрологічних хворих загальноприйнятним стало додавання до раціону комплексів амінокислот, які повністю задовольняють потреби пацієнтів та призводять до нормалізації азотистого балансу.

Для довідки. Вживання 80–90 г білка за рахунок традиційних продуктів харчування еквівалентне 40 г повноцінного білка, або 13 г суміші амінокислот.

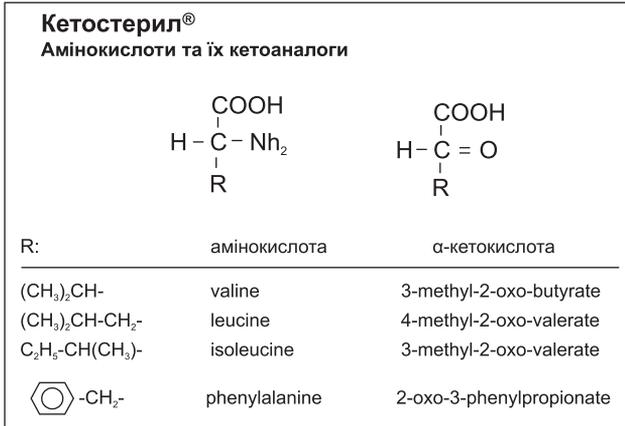


Рисунок 1

На сьогодні загальновизнаним комплексом амінокислот, який містить весь перелік незамінних кетоамінокислот, є препарат Кетостерил® (Fresenius Kabi, Німеччина).

Кетокислоти не містять азоту, метаболізм цих кетокислот в організмі супроводжується заміною кетогрупи на ендogenous NH₂ шляхом трансамінування, тобто утворення повноцінних амінокислот через утилізацію ендogenous азоту. Призначення кетоамінокислот покращує азотистий баланс при низькому споживанні азоту, задовольняє потребу в незамінних амінокислотах, одночасно зменшує утворення азотистих шлаків і, як наслідок, зменшує симптоми уремії при збереженні харчового статусу. Цим кетокислоти відрізняються від амінокислот (NH₂) (рис. 1).

Кетоамінокислоти у складі препарату містяться у вигляді солей кальцію, в кожній таблетці — 50 мг. Кальцієві солі незамінних кетоамінокислот можна розглядати як альтернативні м'які фосфатбіндери, що сприяють зв'язуванню фосфатів у кишечнику зі збільшенням їх екскреції (виведення назовні) та допомагають зменшити вираженість гіперпаратиреозу, про що зазначалося вище.

За даними V. Terplan, кетокислоти не впливають на ниркову гемодинаміку, не викликають гіперфільтрації, що знижує протеїнурію.

Існують розроблені загальновизнані схеми об'єму лікувальних засобів залежно від стану функції нирок (табл. 1, 2).

Міжнародною консультативною радою із застосування кетокислот (Кетостерил®) розроблені рекомендації щодо раціональної дієтотерапії (Рим, 23–24.09.2003; Падуя, 22–24.06.2004, наведено нижче). При цьому окремо визначені правила для пацієнтів на додіалізованому етапі ХЗН та для тих, які отримують діаліз. Основні положення такі:

- у додіалізованому періоді добове споживання білка при низькобілковій дієті становить 0,6 г/кг (0,4 г/кг) у поєднанні з кетокислотами 0,1 г/кг/добу (1 таблетка на 5 кг маси тіла на добу), енергетич-

на цінність дієти 35 ккал/кг/добу. Білкові калорії повинні замінюватися вуглеводами;

— у пацієнтів із діабетичною нефропатією коректно призначена терапія кетокислотами може гальмувати прогресування ниркової недостатності та подовжувати додіалізний період;

— при проведенні гемодіалізу, що має потужний катаболічний ефект, призначення кетокислот дозволяє корегувати розлади харчування, збільшує рівень сироваткового альбуміну, знижує рівень паратгормону та сприяє зниженню дози еритропоетину.

При цьому KDOQI рекомендує для гемодіалітичних пацієнтів вживання білка 1,2 г/кг/добу з енергетичною цінністю 30–35 ккал/кг/добу.

Абсолютним показанням до призначення кетокислот у пацієнтів, які отримують гемодіаліз, є

ознаки мальнутриції (рівень сироваткового альбуміну — менше 35 г/л). Це пов'язано з тим, що смертність пацієнтів із гіпоальбумінемією (менше 35 г/л) майже в два рази більша, ніж при нормоальбумінемії.

Ефективність поєднаної терапії НБД і кетоаналогів амінокислот має достатню доказову базу. У дослідженні L. Garneata (2012) за участю 207 предіалітичних пацієнтів із ХЗН (IV–V стадії) було показано, що сувора НБД і застосування кетоаналогів незамінних амінокислот (Кетостерил®) ефективні для полегшення метаболічних порушень при тяжких ступенях ХЗН (накопичення продуктів азотистого обміну, порушення кислотно-лужного та фосфорно-кальцієвого обміну) і не чинять негативного впливу на нутритивний статус. У дизайні даного рандомізова-

Таблиця 1. Лікувально-дієтичні заходи залежно від стадії хронічного захворювання нирок (адаптовано з класифікації NKF DOQI)

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Заходи
	При появі ризику ХЗН	> 90 (при наявності факторів ризику ХЗН)	Скринінг та зниження можливих факторів ризику ХЗН
I	Ураження нирок із нормальною або підвищеною ШКФ	> 90	Діагностика та лікування основного захворювання для сповільнення темпів прогресування та зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Терапія супутньої патології. Дієта
II	Ураження нирок із помірним зниженням ШКФ	60–89	Ті самі заходи. Визначення швидкості прогресування ХЗН. Дієта. Кетоамінокислоти
III	Середній ступінь зниження ШКФ	30–59	Ті самі заходи. Виявлення та лікування ускладнень. Низькобілкова дієта та кетоамінокислоти
IV	Виражений ступінь зниження ШКФ	15–29	Ті самі заходи. Підготовка до замісної терапії. Низькобілкова дієта та кетоамінокислоти
V	Ниркова недостатність	< 15	Замісна ниркова терапія. Високобілкова дієта (до діалізу — строга низькобілкова дієта та кетоамінокислоти)

Таблиця 2. Запропоновані терапевтичні схеми зниження рівня білка в раціоні пацієнтів із недіабетичними ураженнями нирок

Стадія ХЗН	Добове споживання білка	Додавання кетоамінокислот
I	Нормальна дієта (ДНР: 0,8 г білка/кг маси тіла на добу)	Не потрібно
II	Нормальна дієта (ДНР: 0,8 г білка/кг маси тіла на добу)	Не потрібно
III	Обмеження білка: 0,6/0,7 г/кг маси тіла на добу	1 таблетка/5 кг маси тіла на добу (оптимально, залежно від біологічної цінності білка їжі)
IV	Обмеження білка: — максимально 0,6 г білка/кг маси тіла на добу — від 0,3 до 0,4 г білка/кг маси тіла на добу	— 1 таблетка/5 кг маси тіла на добу (оптимально, залежно від біологічної цінності білка їжі) — 1 таблетка/5 кг маси тіла на добу
V (до початку діалізу)	Обмеження білка: — максимально 0,6 г білка/кг маси тіла на добу — від 0,3 до 0,4 г білка/кг маси тіла на добу	— 1 таблетка/5 кг маси тіла на добу (оптимально, залежно від біологічної цінності білка їжі) — 1 таблетка/5 кг маси тіла на добу

Примітка: ДНР — добова норма, що рекомендується.

ного контрольованого дослідження за первинну точку була прийнята швидкість прогресування ХЗН. Було продемонстровано більш повільне зниження ниркової функції на 57 % у хворих, яким були призначені сувора НБД і кетоаналоги амінокислот, порівняно з тими пацієнтами, які отримували звичайну НБД [47].

Слід відзначити, що пацієнти похилого віку, які отримують низькобілкову дієту, поєднують з кетоамінокислотами, порівняно з пацієнтами, які отримують гемодіаліз, мають такі ж показники тривалості життя і також значно нижчий рівень госпіталізацій та низький ризик порушення статусу харчування (Brunori et al., 2004).

V. Terplan et al. [49] було виконано довгострокове проспективне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з оцінки безпеки призначення модифікованої низькобілкової дієти, застосовуваної самостійно або разом із лікуванням кетоаналогами амінокислот (Кетостерил®), її переносимості та зв'язку з поліпшенням метаболічного статусу і збереженням залишкової функції нирок (ЗФН) у хворих на перитонеальному діалізі (ПД).

Протягом 12 місяців було обстежено 62 пацієнти на ПД віком від 26 до 72 років із кліренсом креатиніну 7,9–5,7 мл/хв/1,73 м². Усім пацієнтам була запропонована модифікована НБД, що містить 0,8 г/кг/добу білка і 135 кДж/кг ідеальної маси тіла на добу. Далі хворих на НБД рандомізували на 2 групи: 1-ша група (30 хворих) отримувала кетоамінокислоти (Кетостерил®) у дозі 100 мг/кг ідеальної маси тіла/добу, в той час як 30 пацієнтів 2-ї групи отримували плацебо. М'язовий жировий обмін досліджували за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії (МРС) передньої великогомілкової і магнітно-резонансної томографії (МРТ) вісцеральної жирової тканини. До включення в дослідження всі пацієнти з 1-ї групи перебували на консервативній терапії із застосуванням НБД і препарату Кетостерил® (0,6 г/кг/добу білка і 0,1 г/кг ідеальної маси тіла/добу препарату Кетостерил®) протягом тривалого періоду (18–48 місяців, у середньому — 28 міс.) з доброю комплаєнтністю. Пацієнти 2-ї групи ніколи не отримували НБД і препарат Кетостерил®. Усіх пацієнтів обстежували на початку ПД і кожні 3 місяці протягом 12 місяців.

У 1-й групі досягався тривалий нейтральний або позитивний азотистий баланс ($p < 0,05$). ЗФН, перерахована на кліренс креатиніну, залишалася в 1-й групі стабільною (від $6,5 \pm 2,18$ мл/хв до $5,9 \pm 2,54$ мл/хв), у той час як у 2-й групі вона знизилася (від $6,7 \pm 2,22$ мл/хв до $1,44$ мл/хв; $p < 0,02$). У кліренсі діалізату різниці не було. Наприкінці дослідження спостерігалася значна різниця у значеннях загального кліренсу на

тиждень, вираженому як кліренс діалізу + резидуальний кліренс креатиніну, та загального Kt/V сечовини на тиждень. Рівень сироваткового альбуміну значно збільшився (з $29,5 \pm 2,5$ г/л до $35,4 \pm 3,4$ г/л; $p < 0,01$) у 1-й групі порівняно з 2-ю групою (з $30,4 \pm 3,4$ г/л до $31,8 \pm 3,5$ г/л). Виділення сечі також було значно більшим у 1-й групі (1226 ± 449 мл/добу), ніж у 2-й групі (678 ± 327 мл/добу; $p < 0,01$). Жирова тканина в м'язах, виміряна за допомогою МРС, значимо зменшилася в 1-й групі, що було пов'язано зі зменшенням вісцеральної жирової тканини.

Таким чином, тривале застосування модифікованої НБД і кетоаналогів амінокислот (Кетостерил®) у 1-й групі призводило до кращих показників метаболічного статусу та клубочкової фільтрації (ШКФ, діурез, загальний кліренс сечовини, сироватковий альбумін) порівняно з 2-ю групою. МРС та МРТ підтвердили позитивні зміни в м'язовій жировій тканині. На підставі цього автори зробили висновок, що тривале застосування модифікованої низькобілкової дієти і препарату Кетостерил® у діалізних хворих є безпечним і добре переноситься. Цей режим покращує нутритивний статус і клінічний прогноз діалізних пацієнтів.

Ефективність НБД у поєднанні з кетоаналогами амінокислот відзначена й у літніх пацієнтів, лікування яких є проблематичним з огляду на велику кількість супутніх захворювань. Відомо, що кількість літніх пацієнтів із термінальною стадією ХНН подвоїлася за останні 10 років. **Призначення діалізу таким пацієнтам є складним питанням, оскільки він не завжди покращує їх виживання при наявності супутніх захворювань. Крім того, початок діалізу погіршує якість життя пацієнтів і значно підвищує витрати на лікування. Початок діалізу може критично позначитися на стані геріатричних пацієнтів, серед яких відзначається найвища загальна частота госпіталізацій та ускладнень і найкоротша очікуваність тривалості життя порівняно з іншими віковими групами діалізних хворих.**

У дослідженнях Giulianj Brunori et al. [50] визначався вплив низькобілкової дієти на можливість відстрочити діаліз у літніх пацієнтів. У першому з них було показано, що, незважаючи на те, що діаліз подовжував життя пацієнтів віком понад 75 років, за наявності множинних супутніх захворювань, у першу чергу ішемічної хвороби серця, його ефект не перевищував такого консервативного лікування. Друге дослідження продемонструвало, що при НБД літні пацієнти віком понад 70 років проводять у стаціонарі значно меншу кількість днів порівняно з діалізними хворими. Крім того, вартість консервативного лікування була значно меншою. Таким чином, поєднане застосування низькобілкової дієти і кетоаналогів амінокислот (Кетостерил®) у пацієнтів із

ХЗН зменшує клінічний прояв уремії й уповільнює темп прогресування ХНН. При їх тривалому застосуванні не відзначається клінічних та лабораторних ознак формування негативного азотистого балансу з гіперкатаболізмом і синдромом білкової недостатності, а також будь-яких інших лікарських побічних ефектів. Низькобілкова дієта у поєднанні з препаратом Кетостерил® є доступним і економічно вигідним методом лікування, який можна застосовувати у більшості пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю.

Також варто зауважити, що в Україні налічується понад 1800 дітей із ХНН, які мають порушення функції нирок та потребують постійної ренопротекторної терапії та раціонального дієтичного харчування, включаючи препарат Кетостерил®.

Більшість із них є інвалідами та мають забезпечуватись необхідними ліками безкоштовно. Згідно з наказом МОЗ України № 365 від 20.07.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю “Дитяча нефрологія”», розділом «Протокол лікування дітей з хро-

нічною нирковою недостатністю» дітям передбачене призначення незамінних кетокислот у вигляді препарату Кетостерил®. Його застосування потенціює ренопротекторну терапію та подовжує додіалізний період, що надає можливість фізіологічного формування і росту організму дитини.

Незамінні кетокислоти входять, згідно з наказом № 169 МОЗ України, до «Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» (2006), тому слід сподіватися на безкоштовне забезпечення препаратом Кетостерил® дітей-інвалідів, які страждають від хронічної ниркової недостатності. Дітям препарат Кетостерил® можна призначати з розрахунку 0,1 г/кг/добу. Традиційно доза препарату Кетостерил® становить 1 табл. на 5 кг маси тіла пацієнта.

*Список літератури
знаходиться в редакції*

Отримано 04.06.13 □