

Кушніренко С.В. , Савицька Л.М. , Бевзенко Т.Б. , Ротова С.О. ,
Лисянська О.Ю. , Кушніренко О.В. 

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Корекція азотемії у хворих на хронічну хворобу нирок

For citation: *Počki. 2023;12(4):192-197. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.428*

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) стала одним з найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що ХХН стане 5-м найпоширенішим хронічним захворюванням у 2040 році. Причини ХХН багатофакторні й різноманітні, але симптоми на ранніх стадіях часто незначні й мовчазні. Для більшості пацієнтів із ХХН фармакологічне лікування передбачає більш загальний підхід, який не залежить від нефросклерозу. Вважається, що на додаток до ренопротекторного ефекту актуальним залишається питання корекції азотемії в пацієнтів із ХХН. Азотемія — це біохімічна аномалія, що визначається як підвищення або накопичення азотистих продуктів, креатиніну в крові та інших вторинних продуктів життєдіяльності в організмі. Підвищення рівня азотистих відходів пов'язане з нездатністю ниркової системи адекватно фільтрувати продукти життєдіяльності. Це типова ознака як гострого ураження нирок, так і ХХН. Для корекції азотемії у хворих на ХХН доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування Дуонефрилу® (екстракт леспедези головчастої в поєднанні з силімарином), який містить науково обґрунтовану комбінацію речовин рослинного походження, що має нефропротекторні властивості. Дуонефрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню і поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника розрахункової швидкості клубочкової фільтрації і гіпоазотемічної дії при ХХН на фоні цукрового діабету, гіпертонічної хвороби та при інших ураженнях нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гостре ураження нирок; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; азотемія; леспедеза головчаста; силімарин; Дуонефрил®

Хронічна хвороба нирок (ХХН) стала одним з найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що ХХН стане 5-м найпоширенішим хронічним захворюванням у 2040 році [1]. Глобальна захворюваність на ХХН і її поширеність варіюють залежно від різних визначень захворювання, різних систем охорони здоров'я, соціального розподілу і факторів ризику ХХН, причому поточна стандартизована поширеність ХХН (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) оцінюється в 10–15 % [2–4]. Причини ХХН багатофакторні й різноманітні, але симптоми на ранніх стадіях часто незначні й мовчазні. Швидкість прогресування дуже різниться, але пацієнти стикаються як з підвищеним

ризиком термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), так і з підвищеним серцево-судинним ризиком.

Для більшості пацієнтів із ХХН фармакологічне лікування передбачає більш загальний підхід, який не залежить від патології нефросклерозу. Цей підхід рідко дає лікувальний ефект, натомість він спрямований на уповільнення прогресування захворювання й затримку ниркової недостатності. Хоча було зроблено багато спроб розробити нові методи лікування ХХН, стандартною терапією, підтвердженою найкращими доказами, залишається застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 і нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [5, 6].

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кушніренко Стелла Вікторівна, д.м.н., професор, завідувачка кафедри нефрології та нирковозамісної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: stella-alex@i.ua

For correspondence: Stella Kushnirenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вважається, що на додаток до ренопротекторного ефекту актуальним залишається питання корекції азотемії в пацієнтів із ХХН.

Азотемія — це біохімічна аномалія, що визначається як підвищення або накопичення азотистих продуктів (blood urea nitrogen (BUN)), креатиніну в крові та інших вторинних продуктів життєдіяльності в організмі. Результати тесту BUN вимірюються у мг/дл у США і в ммоль/л на міжнародному рівні. Загалом нормальним вважається показник від 6 до 24 мг/дл [7, 8].

Підвищення рівня азотистих відходів пов'язане з нездатністю ниркової системи адекватно фільтрувати (зниження рШКФ) продукти життєдіяльності. Це типова ознака як гострого ураження нирок (ГУН), так і ХХН.

Симптоми азотемії включають нечасте сечовипускання, відчуття втоми, нудоту, сплутаність свідомості, слабкість, задишку, біль чи тиск у грудях, набряк ніг, стіп чи кісточок, нерегулярне серцебиття, кому чи судоми. Можливі ускладнення можуть включати свербіж, нудоту, блювання, пошкодження головного мозку, а також слабкість або оніміння рук чи ніг.

Залежно від причин розрізняють три типи азотемії: преренальну азотемію, ренальну азотемію та постренальну азотемію:

— **преренальна азотемія** виникає через інсульт/травму. Найчастіше ми спостерігаємо це у вигляді гіпоперфузії або зниження припливу крові до нирок через зменшення об'єму крові різної етіології, наприклад, при фізіологічному шоку, зневодненні, крововиливі, надлишковому діурезі, опіках і навіть внутрішньосудинному виснаженні через низький онкотичний тиск (застійна серцева недостатність і печінкова недостатність);

— **ренальна азотемія** виникає внаслідок ушкодження структури нирки; уражені структури включають клубочки, ниркові каналці й інтерстицій, а також судинну мережу нирок. Це може бути результатом запальних станів, таких як васкуліт, токсини, ліки, інфекції та пошкодження внаслідок гіпоперфузії;

— **постренальна азотемія** виникає через проблеми із сечоводом і сечовим міхуром. Зазвичай у хворого є деякий діагноз обструкції, що спостерігається за наявності у хворого таких факторів ризику, як рецидивуючі інфекції сечової системи, нефролітіаз, гідронефроз, доброякісна гіперплазія передміхурової залози та інші.

Для корекції азотемії у хворих на ХХН доцільним і патогенетично обґрунтованим є застосування Дуонефрилу® (компанія «Нутрімед», Україна), який містить науково обґрунтовану комбінацію речовин рослинного походження, що має нефропротекторні властивості. Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: екстракт стебла і листя леспедези головчастої (*Lespedeza capitata*) — 300 мг, силімарин (*Silymarin*) — 50 мг.

Дуонефрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню й поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника рШКФ і гіпоазотемічної дії при ХХН на фоні цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби та при інших ураженнях нирок. Екстракт леспедези головчастої

(*Lespedeza capitata*) отримують з рослини родини бобових, що походить з північно-східної Америки. Біологічно активними компонентами екстракту є проантоціанідини й флавоноїди, зокрема леспедезин, добре відомий природний компонент із сечогінними й нефропротекторними властивостями. Екстракт леспедези може застосовуватись при нирковій недостатності, зокрема особами із захворюваннями серця і/або ожирінням, через нормоліпідемічні, гіпоазотемічні й діуретичні властивості. Флавоноїди леспедези характеризуються потужними антиоксидантними властивостями, які реалізуються в тканинах нирки шляхом запобігання розвитку мікрозапалення ниркових клубочків. Силімарин є флаволігнаном, який отримують з розторопші плямистої *Silybum marianum*. Розторопша та її флавоноїди є одними з найбільш широко використовуваних нутрицевтиків у США та Європі з величезною доказовою базою і широким профілем безпеки. За рахунок потужної антиоксидантної дії силімарин сприяє підвищенню рівня двох додаткових антиоксидантів, глутатіону й супероксиддисмутази, у тому числі в нирковій тканині. Силімарин концентрується в клітинах нирок, де він сприяє відновленню і регенерації шляхом збільшення синтезу білка і нуклеїнових кислот. У рандомізованому контрольованому дослідженні встановлена ефективність силімарину в зниженні протеїнурії в пацієнтів із ЦД 2-го типу з нефропатією. Силімарин має позитивний вплив на запобігання або зменшення тяжкості нефротоксичності цисплатину.

Лікарські рослини в історичному контексті довели, що вони є цінним джерелом молекул з високим терапевтичним потенціалом, і в наш час все ще є важливим резервом для створення нових лікарських засобів [9]. Приблизно половина лікарських препаратів, що були розроблені протягом останніх кількох десятиліть і схвалені Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA), або були продуктами натурального походження чи їх синтетичними похідними, або мали в основі прототип молекули, отриманої з натурального продукту.

Основні рослини, що використовуються в США у пацієнтів із ХХН [10]:

1. Рослини, що інгібують АПФ

- *Allium sativum* (часник) цибулина, Liliaceae;
- *Crataegus* spp. (глід) трава, Rosaceae;
- *Ganoderma lucidum* (рейші) плодове тіло, Polyporaceae;
- *Lespedeza capitata* (леспедеза головчаста) трава, Fabaceae;
- *Salvia miltiorrhiza* (шавлія китайська, дан шен) корінь, Lamiaceae.

2. Рослини з нефропротекторними властивостями

- *Parietaria judaica* (настінниця розлога) трава, Urticaceae;
- *Rheum palmatum* (ревінь пальчастий) корінь, Polygonaceae;
- *Silybum marianum* (розторопша плямиста) насіння та екстракт силімарин, Asteraceae;

— *Urtica dioica* (кропива дводомна) насіння, *Urticaceae*.

3. Імунomodуючі/адаптогенні рослини

— *Astragalus membranaceus* (астрагал перетинчастий) корінь;

— *Cordyceps* spp. (кордицепс) міцелій;

— *Codonopsis* spp. (кодонопсис) корінь;

— *Glycyrrhiza glabra* і *G. uralensis* (солодка) корінь.

Про інтерес до силімарину як лікарського засобу природного походження свідчить експоненційне зростання кількості публікацій на цю тему [11].

Силімарин — це стандартизований екстракт, отриманий з насіння розторопші *S. marianum* [12]. *Silybum marianum* (розторопша плямиста) — лікарська рослина з сімейства складноцвітих *Asteraceae*, що походить із середземноморських регіонів Європи, Близького Сходу та Північної Африки [13]. Вона відома багатьом як придорожна колюча рослина зі сріблястим листям і великими фіолетовими квітами.

Розторопша використовується в медицині в Європі протягом тисяч років з I століття нашої ери. Її лікувальні властивості згадувалися в працях грецького лікаря і ботаніка Діоскорида (40–90 рр. н.е.), який рекомендував її як засіб для лікування зміїних укусів. Англійський травник XVI століття Ніколас Калпепер рекомендував розторопшу при жовтяниці та для виведення каменів. У XIX столітті німецький вчений Йоганнес Готфрід Радемахер показав, що екстракти або настоянки з насіння розторопші корисні для лікування пацієнтів із захворюваннями печінки [14].

За період понад 2000 років розторопша як лікарська рослина в народній медицині використовувалася для лікування захворювань печінки, нирок, ревматизму, розладів шлункового тракту, серцевих розладів і розладів, пов'язаних із жовчним міхуром, таких як жовтяниця, гепатит і цироз печінки [15].

Дослідження останніх років також показали, що фармакологічні ефекти силімарину не обмежуються лікуванням захворювань печінки. Він має багатообіцяючі ефекти щодо захисту підшлункової залози, нирок, міокарда й центральної нервової системи, оскільки проявляє антиоксидантну, протизапальну, антифіброзну дію та стимулює синтез білка [16]. Накопичені дані вказують, що силімарин і його біологічно активні сполуки можуть використовуватися для лікування різних захворювань шкіри, таких як мелазма, фотостаріння, розацеа, атопічний дерматит, псоріаз, акне і радіодерматит [13]. Силімарин має добрий профіль безпеки, оскільки є безпечним навіть у дозах до 13 г/добу [17].

Силімарин має чотири основні ізомери — силібінін, ізосилібінін, силікрестин і силідіанін, але найбільш поширеним і біологічно активним з них є силібінін (інша назва — силібін). Приблизно 50–60 % силімаринового комплексу становить силібінін, а інші ізомери флавоногліканів становлять приблизно 35 %: силікрестин ~ 20 %, силідіанін ~ 10 % та ізосилібінін ~ 5 % [14]. Силібін, що зустрічається в природі, є сумішшю двох діастереомерів, названих силібіном А і силібіном В, у приблизно рівних частинах.

Силібін є потенційним антиоксидантом, який поглинає активні форми кисню, що утворюються як у нормальних метаболічних процесах, так і під час нейтралізації токсичних речовин. Силімарин також підвищує активність ендогенних антиоксидантів, таких як глутатіонпероксидаза і супероксиддисмутаза [18].

Під час досліджень було виявлено, що ізоформа 3 силібіну має частковий агоністичний ефект щодо ядерних рецепторів активації проліферації пероксисом PPAR- γ [17]. Це говорить про те, що потенціал силімарину ще до кінця не розкритий, оскільки рецептори PPAR- γ є ключовим регулятором метаболізму глюкози й ліпідів [19].

Кілька досліджень показали, що силімарин може пригнічувати проліферацію пухлинних клітин, зокрема простати, молочної залози, товстого кишечника, яєчників, легень і сечового міхура. Ці ефекти опосередковані зупинкою клітинного циклу у фазі G1/S, індукцією інгібіторів циклінзалежної кінрази, наприклад p15, p21 і p27, та інгібуванням запального фактора транскрипції (наприклад, ядерного фактора каппа В (NF- κ B)) та антиапоптозних білків Bcl-xL. Пригнічення NF- κ B-регульованих генних продуктів: циклооксигенази-2, ліпоксигенази, фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1 реалізує протизапальну дію силімарину [15].

На сьогодні арсенал препаратів для запобігання або лікування ХХН відсутній, тому ми обмежуємося застосуванням ренопротективних препаратів. Саме в такій ситуації використання рослинних продуктів, зокрема силімарину, може бути цінним, оскільки останні дані свідчать про те, що силімарин може бути настільки ж важливим для здоров'я нирок, як і для здоров'я печінки. Силімарин накопичується в клітинах нирок, де він сприяє відновленню і регенерації шляхом збільшення синтезу білка та нуклеїнових кислот. Одне з досліджень показало, що відбувається збільшення реплікації клітин на 25–30 %, що було пов'язано із силібіном і силікрестином.

Силімарин може бути ефективним для профілактики передчасної смерті, спричиненої нефропатією, у хворих на ЦД [20].

Потенційна ефективність силімарину в лікуванні діабетичної нефропатії була показана в кількох дослідженнях. Зокрема, рандомізоване контрольоване дослідження встановило його ефективність у зниженні протеїнурії в пацієнтів з вираженою діабетичною нефропатією та екскрецією альбуміну із сечею > 300 мг/добу на фоні ЦД 2-го типу. При оцінці первинної кінцевої точки, абсолютної зміни співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі, було виявлено, що група, яка отримувала силімарин, продемонструвала зменшення співвідношення альбуміну/креатиніну на 50 % через 3 місяці лікування [21]. Це зниження було пов'язане з антиоксидантною та протизапальною дією силімарину, оскільки було виявлено зниження екскреції із сечею фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) і малонового діальдегіду [22].

Завдяки сприятливому впливу силімарину на нирки цей антиоксидант також використовується для за-

побігання ускладненням, спричиненим гемодіалізом (ГД) і перитонеальним діалізом (ПД). Пацієнти із ЦД і особливо з ТСНН, які перебувають на ГД, мають підвищений ризик окисного пошкодження клітин, оскільки в них зменшується кількість вільних тіолів, які здатні поглинати кисневі радикали. У пацієнтів із ЦД і ТСНН на фоні прийому силібіну відновлювався тіоловий статус клітинної поверхні лімфоцитів периферичної крові. Також відбувалося поліпшення активації Т-клітин і зниження рівня ФНП- α і запалення. Ці ефекти можна пояснити активацією γ -глутамілтрансферази в мембрані лімфоцитів і функціональним поліпшенням внутрішньоклітинної γ -глутаміл-цистеїнсинтетази та/або глутатіонсинтетази, яка регулює синтез глутатіону [23].

У дослідженні для оцінки ефективності силімарину в пацієнтів на ГД, які були випадковим чином розподілені на чотири групи й отримували силімарин, вітамін Е, силімарин + вітамін Е або плацебо протягом 3 тижнів, найкращі результати отримано в групі «силімарин + вітамін Е», у якій зафіксовано зниження рівня малонового діальдегіду сироватки крові й підвищення глутатіонпероксидази й гемоглобіну в еритроцитах. Крім того, лікування пацієнтів на ПД силімарином протягом 8 тижнів продемонструвало суттєве підвищення рівня гемоглобіну, а також зниження рівня ФНП- α в сироватці крові, що вказує на ефективність силімарину в лікуванні окиснювального стресу і запалення в умовах ПД. У рандомізованому клінічному дослідженні пацієнтів із ТСНН, які отримували лікування ПД, призначення силімарину призвело до підвищення активності антиоксидантного ендогенного ферменту каталази в еритроцитах і підвищення рівня гемоглобіну порівняно з плацебо [24].

Окремо варто зупинитися на нефропротекторних властивостях силімарину. У клінічному дослідженні 60 пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримували цисплатин, були рандомізовані у дві групи: у дослідній групі разом із цисплатином призначали силімарин за 7 діб до введення цисплатину, а в контрольній групі призначали тільки цисплатин. Азот сечовини крові й сироватковий креатинін перевіряли в день введення, через 3 і 7 діб після введення цисплатину. Через два тижні рівні азоту сечовини і креатиніну сироватки крові були значно нижчими в дослідній групі порівняно з контрольною групою. Крім того, у дослідній групі ці показники знизилися, а в контрольній групі вони підвищилися через два тижні після введення цисплатину [25]. Також попереднє використання силімарину пригнічувало пошкодження ниркових каналців, спричинене адриоміцином [26].

Нефрозахисний ефект силімарину було підтверджено й у дітей, зокрема, на фоні терапії метотрексатом. У дітей були значно нижчі показники сечовини крові, креатиніну сироватки, цистатину С і N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази в сечі в разі застосування силімарину протягом тижня після введення метотрексату [27].

Гістопатологічні, біохімічні результати й оцінка апоптозу показують, що силімарин чинить захисну дію щодо нефротоксичності такролімусу [28]. Схожі

результати отримано і щодо запобігання за допомогою силімарину нефротоксичності ванкоміцину: рівні малонового діальдегіду, азоту сечовини й креатиніну сироватки були значно нижчими в разі поєднаного застосування ванкоміцину й силімарину [29].

Ще одним аспектом позитивного впливу силімарину на перебіг ХХН є його антиазотемічний ефект. Під час експериментальних досліджень виявлено вплив силімарину на зниження рівня сечовини сироватки крові у тварин з гіперглікемією [30], а також зниження рівня креатиніну й сечовини у тварин з індукованою нефропатією [31].

Дуонейрил® рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження, що сприяють нормалізації функціонального стану нирок. Біологічно активні речовини препарату Дуонейрил® сприяють збільшенню ниркової фільтрації та діурезу (прискорюючи виведення азотистих шлаків, можуть сприяти зменшенню азотемії), зменшують окисний стрес і запобігають мікрозапаленню за рахунок поліпшення антиоксидантного захисту клітин на різних рівнях, що обумовлює нефропротекторні властивості при ЦД і токсичному ушкодженні нирок хіміопрепаратами. Спосіб вживання і рекомендована кількість для щоденного споживання: вживати дорослим по 1 капсулі 3 рази на добу незалежно від прийому їжі, запиваючи достатньою кількістю води. Рекомендований курс вживання — 3 місяці, проте він має визначатися лікарем індивідуально з урахуванням характеру й особливостей функціонального стану нирок. За необхідності курс можна повторити.

Пацієнти з ХХН часто відчувають неприємні симптоми. Вони можуть бути шлунково-кишковими (запор, нудота, блювання і діарея), психологічними (тривога і смуток), неврологічними (запаморочення, головний біль та оніміння), серцево-легеневими (задишка і набряки), дерматологічними (свербіж і сухість шкіри), болісними (біль у м'язах, судоми, біль у грудях і животі), можуть включати сексуальну дисфункцію, розлади сну і втому [32]. Ці симптоми часто виникають класстерами, причому один з них є головним симптомом, а інші — вторинними. Уремічні токсини часто вважаються основною причиною симптомів, пов'язаних із ХХН, але лікування уремії (корекція азотемії та прогресуючих симптомів ниркової недостатності) за допомогою діалізу часто не усуває їх і може викликати появу додаткової симптоматики. Дійсно, симптоми можуть посилюватися на тлі супутніх захворювань, фармакотерапії, залежно від способу життя й режиму харчування, замісної ниркової терапії та віку. Пацієнти із захворюваннями нирок, включно з тими, хто залежить від діалізу або трансплантації, повинні відчувати активну підтримку в управлінні симптомами через ідентифікацію та націлювання на неприємні симптоми за допомогою індивідуального підходу.

Дуонейрил® у поєднанні з традиційними підходами сприяє збереженню й поліпшенню фільтраційної функції нирок за рахунок збільшення показника рШКФ і гіпоазотемічної дії при ХХН і ГУН. Такий підхід може

допомогти мінімізувати тягар і наслідки захворювання нирок і привести до поліпшення результатів лікування пацієнтів, включно з якістю життя, пов'язаною зі здоров'ям, і більш активною участю в житті.

Конфлікт інтересів. Матеріал підготовлений за сприяння компанії «Нутрімед», Україна.

References

- Borg R, Carlson N, Sndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol*. 2023 Mar 1;2023:9609266. doi: 10.1155/2023/9609266.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2135-47. doi: 10.1681/ASN.2015050542.
- Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Feb;13(2):104-114. doi: 10.1038/nrneph.2016.163.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015 Nov;88(5):950-7. doi: 10.1038/ki.2015.230.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease - Public review draft. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf. Accessed: Dec 12, 2023.
- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis 2023. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>. Accessed: Dec 12, 2023.
- Tyagi A, Aeddula NR. Azotemia. 2023 May 14. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—*.
- Schrier RW, Shchekochikhin D, Gins P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2625-8. doi: 10.1093/ndt/gfs067.
- Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. *Biotechnol Adv*. 2015 Dec;33(8):1582-1614. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.
- Yarnell EL. Botanical medicines used for kidney disease in the United States. *Iran J Kidney Dis*. 2012 Nov;6(6):407-18.
- Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin—new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem*. 2007;14(3):315-38. doi: 10.2174/092986707779941159.
- Bhattacharya S. Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*. 2011;1(1):69-79.
- Wadhwa K, Pahwa R, Kumar M, et al. Mechanistic Insights into the Pharmacological Significance of Silymarin. *Molecules*. 2022 Aug 21;27(16):5327. doi: 10.3390/molecules27165327.
- Gillesen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1279-1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
- Emadi SA, Ghasemzadeh Rahbardar M, Mehri S, Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum* L.) and its main constituent, silymarin, on cancer, and their related patents. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Oct;25(10):1166-1176. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63200.13961.
- Xie Y, Zhang D, Zhang J, Yuan J. Metabolism, Transport and Drug-Drug Interactions of Silymarin. *Molecules*. 2019 Oct 14;24(20):3693. doi: 10.3390/molecules24203693.
- Kazazis CE, Evangelopoulos AA, Kollas A, Vallianou NG. The therapeutic potential of milk thistle in diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2014 Summer;11(2):167-74. doi: 10.1900/RDS.2014.11.167.
- Soto C, Recoba R, Barr n H, Alvarez C, Favari L. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003 Nov;136(3):205-12. doi: 10.1016/s1532-0456(03)00214-x.
- Pferschy-Wenzig EM, Atanasov AG, Malainer C, et al. Identification of isosilybin A from milk thistle seeds as an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Nat Prod*. 2014 Apr 25;77(4):842-7. doi: 10.1021/np400943b.
- Rafieian-Kopaie M, Nasri H. Silymarin and diabetic nephropathy. *J Renal Inj Prev*. 2012 Jan 1;1(1):3-5. doi: 10.12861/jrip.2012.02.
- Meyers CM, Briggs JP. Silymarin for diabetic nephropathy: the challenges of botanical product research. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):887-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.002.
- Fallahzadeh MK, Dormanesh B, Sagheb MM, et al. Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):896-903. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.005.
- Dietzmann J, Thiel U, Ansorge S, Neumann KH, Tger M. Thiol-inducing and immunoregulatory effects of flavonoids in peripheral blood mononuclear cells from patients with end-stage diabetic nephropathy. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 15;33(10):1347-54. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01043-2.
- Asgharpour M, Alirezai A. Herbal antioxidants in dialysis patients: a review of potential mechanisms and medical implications. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):351-361. doi: 10.1080/0886022X.2021.1880939.
- Momeni A, Hajigholami A, Geshnizjani S, Kheiri S. Effect of silymarin in the prevention of Cisplatin nephrotoxicity, a clinical trial study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr;9(4):OC11-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12776.5789.
- El-Shitany NA, El-Haggag S, El-desoky K. Silymarin prevents adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Food Chem Toxicol*. 2008 Jul;46(7):2422-8. doi: 10.1016/j.fct.2008.03.033.
- Hagag AA, Elgamsy MA, El-Asy HM, Mabrouk MM. Protective Role of Silymarin on Hepatic and Renal Toxicity Induced by MTX Based Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016 Sep 1;8(1):e2016043. doi: 10.4084/MJHID.2016.043.
- Terzi F, Ciftci MK. Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity. *BMC Complement Med Ther*. 2022 Dec 13;22(1):331. doi: 10.1186/s12906-022-03803-x.
- Guzel S, Sahinogullari ZU, Canacankatan N, Antmen SE, Kibar D, Coskun Yilmaz B. Potential renoprotective effects of silymarin against vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2020 Nov;43(6):630-636. doi: 10.1080/01480545.2019.1584208.
- Vessal G, Akmal M, Najafi P, Moein MR, Sagheb MM. Silymarin and milk thistle extract may prevent the progression of dia-

betic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ren Fail.* 2010 Jul;32(6):733-9. doi: 10.3109/0886022X.2010.486488.

31. Ahmed OM, Mahmoud AM, Samah FA, Saber NY. Silymarin and hydroethanolic extracts of *Silybum marianum* leaves and fruits attenuate diethylnitrosamine/phenobarbital-induced nephrotoxicity via their antioxidant and anti-inflammatory actions. *American Journal of Biochemistry.* 2016;6(2):21-29. doi:10.5923/j.ajb.20160602.01.

32. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, et al. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022 Mar;18(3):185-198. doi: 10.1038/s41581-021-00518-z.

Отримано/Received 20.07.2023

Рецензовано/Revised 13.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2023 ■

Information about authors

Stella Kushnirenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: stella-alex@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5518-7210>

Liubov Savytska, MD, PhD, Assistant, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: likar.l.savycka@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-8875-322X>

Tetiana Bevzenko, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tanya.bevzenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9042-6651>

Svitlana Rotova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: rotova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3324-3212>

Oksana Lysianska, MD, PhD-student, Assistant, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2737-8738>

Oleksii Kushnirenko, MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.kushnirenko.uro@i.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5671-7156>

Conflicts of interests. The material was prepared with the assistance of the Nutrimed company, Ukraine.

S.V. Kushnirenko, L.N. Savytska, T.B. Bevzenko, S.O. Rotova, O.Y. Lysianska, O.V. Kushnirenko
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Correction of azotemia in patients with chronic kidney disease

Abstract. Chronic kidney disease (CKD) has become one of the most common non-infectious chronic diseases in the world. The World Health Organization predicts that CKD will become the 5th most common chronic disease in 2040. The causes of CKD are multifactorial and varied, but early symptoms are often subtle and silent. For most patients with CKD, pharmacological treatment involves a more general approach that does not depend on the nephrosclerosis. It is believed that in addition to the renoprotective effect, the issue of correcting azotemia in patients with CKD remains relevant. Azotemia is a biochemical abnormality defined as an increase or accumulation of nitrogenous products, creatinine in the blood and other secondary waste products in the body. An increase in the level of nitrogenous wastes is associated with the inability of the renal system to adequately filter waste prod-

ucts. This is a typical sign of both acute kidney injury and CKD. For the correction of azotemia in patients with CKD, it is advisable and pathogenetically justified to use Duonefril® (Lespedeza capitata extract in combination with silymarin), which contains a scientifically based combination of substances of plant origin with nephroprotective properties. Duonefril® in combination with traditional approaches helps preserve and improve the filtration function of the kidneys, due to an increase in the estimated glomerular filtration rate and a hypoazotemic effect in CKD against the background of diabetes mellitus, hypertension and other kidney conditions.

Keywords: chronic kidney disease; acute kidney injury; estimated glomerular filtration rate; azotemia; Lespedeza capitata; silymarin; Duonephril®