

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ
ФГБУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР МИНЗДРАВА РОССИИ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, СКРИНИНГУ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

АВТОРЫ:

М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова,
О.Ю. Сухарева, О.К. Викулова, С.А. Мартынов, И.И. Клефтортова,
Н.П. Трубицына, Н.В. Зайцева, Е. В. Тарасов

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Е.М. Шилов, Н.А. Петунина

*Представлены в 2014 г. на II Всероссийском конгрессе
с участием стран СНГ «Инновационные технологии в эндокринологии».
Утверждены на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе
"Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий",
24-28 февраля 2015 г.*

Москва 2014 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертония
АУ	Альбинурия
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГД	Гемодиализ
ДН	Диабетическая нефропатия
ЗПТ	Заместительная почечная терапия
ИАПФ	Ингибитора ангиотензинпревращающего фермента
МАУ	Микроальбинурия
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ПГ	Паратгормон
СД	Сахарный диабет
СД1	Сахарный диабет 1 типа
СД2	Сахарный диабет 2 типа
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТПН	Терминальная почечная недостаточность
ХБП	Хроническая болезнь почек

1. Методология

Методы, использованные для сбора /селекции доказательств: поиск в электронной базе данных

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Таблица 1. Классы и уровни доказательности

Класс I: Условия, при которых согласно данным исследований и/или общему мнению экспертов выполнение процедур или лечения полезно и эффективно.

Класс II: Условия, при наличии которых данные исследований противоречивы и имеются различия во мнениях экспертов о полезности /эффективности процедуры или лечения.

Класс III: Условия, при которых согласно имеющимся данным, общему мнению экспертов процедуры не полезны и не эффективны, а в отдельных случаях вредны.

Уровень доказанности A: данные основаны на результатах многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований.

Уровень доказанности B: данные основаны на результатах единственного рандомизированного или нерандомизированных исследований.

Уровень доказанности C: данные основаны на общем согласии экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов
- Систематические обзоры с таблицами доказательств

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Были использованы: рекомендации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ 2011), Американской диабетической ассоциации (ADA 2014), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, 2012), Международного консорциума KDIGO (Улучшение глобальных результатов лечения болезней почек) 2012, Национального почечного фонда США (KDOQI 2012), Европейской ассоциации гипертонии (European Society of Hypertension (ESH)) и Европейской ассоциации кардиологов (European Society of Cardiology (ESC) (ESH/ESC, 2013), систематические обзоры, мета-анализы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

- Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций, конфликт интересов отсутствует

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-эндокринологов и врачей терапевтов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в

результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирова́н независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (А-С), уровни доказательств (I, II, III,) и индикаторы доброкачественной практики приводятся при изложении текста рекомендаций.

2. Определения

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней. ХБП – надпочечное понятие, обобщающее повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение более трех месяцев, вне зависимости от первичного диагноза. Термин ХБП особенно актуален для больных СД, учитывая важность и необходимость унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, особенно в случаях минимальной выраженности и трудно устанавливаемой природы заболевания. Варианты почечной патологии при СД (собственно диабетический гломерулосклероз, инфекция мочевых путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и др.), имея различные механизмы развития, динамику прогрессирования, методы лечения, представляют особую проблему для больных диабетом, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер.

Диабетическая нефропатия (ДН) - специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), таких как диализ или трансплантация почки.

Частота развития ДН тесно зависит от длительности заболевания, с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Согласно данным Государственного регистра СД распространенность ДН в среднем около 30% при СД1 типа (СД1) и СД2 типа (СД2). В России, по данным регистра Российского диализного общества на 2009 г., больные СД обеспечены диализными местами лишь на 11,3% хотя реальная потребность такая же, как в развитых странах (30-40%). Менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогнозирование динамики распространенности ТПН и потребности в ЗПТ. Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших лечение гемодиализом (ГД) наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о центральной роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Более высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки (особенно живой родственной), что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных.

3. Диагностические критерии и классификация

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэксреторных функций (таблица 3).

Таблица 3

Стадии ХБП по уровню СКФ

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59

3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Последние данные позволили разделить сердечно-сосудистые и почечные риски в диапазоне 3 стадии ХБП (3а -СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² и 3б - СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² соответственно), чему способствовали данные о депопуляции больных с почечной дисфункцией именно за счет кардиоваскулярных событий при относительно низкой ренальной смертности благодаря современным технологиям ЗПТ.

В 2007 г. соответствующие изменения были внесены в МКБ-10, в которой устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код 18). Коды N18.1-N18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП.

В широкой клинической практике для расчета СКФ могут быть использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обходиться без суточного сбора мочи (формулы Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-ЕРІ). Формула СКД-ЕРІ лучше соотносится с данными, полученными референтными способами, что позволяет рекомендовать ее для амбулаторной практики. Показатель может быть рассчитан автоматически с помощью калькуляторов, представленных в интернете (http://www.kidney.org/professional/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professional/gfr_calculator/index.htm). При расчете СКФ по этой формуле учитывается раса, пол, возраст и уровень креатинина сыворотки, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола, а также ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП. Для расчета СКФ у детей применяются формулы Швартца и Коунахана на основе использования данных креатинина и роста. «Золотым стандартом» измерения СКФ остаются клиренсовые трудоемкие методики с введением экзогенного гломерулотропного тест-агента. Ситуации, когда необходимо воспользоваться стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) или другими клиренсовыми методами:

- беременность;
- миодистрофии, миоплегии;

- индекс массы тела >40 или <15 кг/м²;
- нестандартные размеры тела (ампутированные конечности);
- параплегия и тетраплегия;
- острое почечное повреждение;
- перед назначением нефротоксичных препаратов;
- вегетарианство;
- определение начала ЗПТ;
- наличие почечного трансплантата.

Уровень экскреции альбумина с мочой, отражающий системную эндотелиальную дисфункцию, состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную ёмкость проксимальных канальцев, является другим важным показателем почечной функции. Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбодимитрические методы. Альтернативным методом количественной оценки альбуминурии, не подверженным влиянию гидратации, служит измерение отношения альбумин/креатинин (А/Кр) в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, наилучшим образом коррелирующая с 24-часовой экскрецией белка. Выделяют три категории альбуминурии (таблица 4).

Таблица 4

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр мочи		СЭА (мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин,

**включая нефротический синдром (экскреция альбумина >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])*

Традиционные градации альбуминурии: нормо- (<20 мкг/мин в утренней порции мочи), микро –(20-199 мкг/мин), макроальбуминурия

(≥ 200 мкг/мин) в настоящее время используются реже.

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации (ADA) 2014 г. представлены только две категории экскреции альбумина: нормальная и повышенная. В то же время понятия микро- и макроальбуминурии отнесены к историческим (таблица 5).

Таблица 5

Определения альбуминурии в разовом анализе мочи (альбумин, мг/креатинин, г) (ADA, 2014)

Нормальная	<30
Повышенная	≥ 30

Необходимо помнить, что преходящее повышение экскреции альбумина возможно при следующих заболеваниях и состояниях:

- декомпенсации углеводного обмена;
- высокобелковой диете;
- после тяжелых физических нагрузок;
- на фоне лихорадки;
- мочевой инфекции;
- сердечной недостаточности;
- беременности
- активный рост в период пубертата

Принятие новой классификации ХБП потребовало коррекции формулировки диагноза ДН с указанием стадии ХБП:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• ДН, ХБП 1 (2, 3 или 4) А2• ДН, ХБП 2 (3 или 4) А3• ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией)• ХБП 3 или 4 (при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² даже при отсутствии признаков поражения почек) независимо от уровня альбуминурии |
|--|

СКФ и альбуминурия необходимы для первичной диагностики патологии почек, контроля эффективности и безопасности терапии, скорости прогрессирования патологического процесса и определения прогноза.

4. Скрининг

В ходе первого обследования пациентов определяется уровень креатинина сыворотки и рассчитывается СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Если СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 месяца или ранее. В случайной порции мочи определяется отношение А/Кр. Если отношение А/Кр > 30 мг/г (> 3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Если значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение А/Кр > 30 мг/г (> 3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца диагностируется ХБП и проводится лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно.

Группы риска развития ДН, которым необходимо проводить ежегодное мониторирование альбуминурии и СКФ представлены в таблице 6.

Таблица 6

Группы риска развития ДН, нуждающиеся в проведении ежегодного скрининга альбуминурии и СКФ

Категории больных	Начало скринирования
Больные СД 1, заболевшие в раннем детском возрасте и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта диабета, далее – ежегодно (IB)
Больные СД 1, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее – ежегодно
Больные СД 2	Сразу при постановке диагноза,

	далее – ежегодно (IВ)
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	1 раз в триместр

В то время, как классические гистологические изменения диабетического гломерулосклероза наиболее часто определяются у больных СД1 с ДН, у больных СД2 с почечной дисфункцией морфологические изменения более гетерогенны. В серии биопсий почек у больных СД2 даже на при протеинурии почти в 30% случаев определяются атипичные структурные изменения. Стереотипное представление о ДН может маскировать у них различные заболевания почек при СД: одно- или двусторонний атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз, инфекцию мочевых путей, интерстициальный нефрит, лекарственный нефрит и др. В связи с этим наряду с обязательными методами исследования для диагностики почечной патологии при СД (альбуминурия, осадок мочи, креатинин, калий сыворотки, расчет СКФ) проводятся дополнительные (дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных сосудов; ангиография почечных сосудов для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.) (таблица 7).

Таблица 7

Диагностические методы исследования

Обязательные методы исследования	Дополнительные методы исследования
<ul style="list-style-type: none"> • Альбуминурия (в утренней порции мочи) • Протеинурия в общем клиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки • Осадок мочи • Креатинин, мочевины, калий сыворотки • Расчет СКФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Дуплексное ультразвуковое исследование почек и почечных артерий • Ангиография почечных артерий для диагностики стенозирующего процесса, эмболии сосудов и др.

В случае затруднений этиологической диагностики почечной патологии и/или ее стремительного прогрессирования необходима консультация нефролога **(IВ)**.

5. ДН и сердечно-сосудистая патология

Наличие ДН – важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн, госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, продемонстрировало значимость ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Риск общей смертности, включая в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП. По данным USRDS 2013 имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста. Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений. В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен 4 тип (хронический нефрокардиальный синдром), отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунно-биохимических обратных связей. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при ДН.

Мета-анализ, включавший 21 исследование, показал роль СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² как независимого фактора риска развития инсульта. Определена тесная взаимосвязь ХБП и атеросклероза периферических артерий, особенно ярко проявляющаяся у больных СД. Ретроспективное исследование, включавшее более 90 000 пациентов с СД в возрасте 35 и более лет обычной клинической практики (медиана наблюдения 2,4 года) показало значимую ассоциацию стадии ХБП с язвенными дефектами и ампутациями нижних конечностей, сопряженную в большинстве случаев с периферическим атеросклерозом.

Популяционные данные свидетельствуют о высочайшем риске сердечно-сосудистой смертности у больных на ГД независимо от возраста, приравненном к риску сердечно-сосудистой смертности у больных в возрасте 80 лет и более. До 50% этих пациентов имеют асимптоматическую значимую ишемию миокарда. Факт снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии, поскольку обеспечивает действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др.

Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ДН.

Пациенты с ДН и ИБС, сердечной недостаточностью должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (таблица 8).

Таблица 8

Стратегия терапии у больных ХБП и ССЗ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска ССЗ	I	A
При лечении ИБС у больных ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромботическая терапия может назначаться больным ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если не повышен риск кровотечения*	II	B
Лечение сердечной недостаточности при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*	II	A
При болях в грудной клетке больные ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	I	B

*необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ

При проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови. При СКФ <60 мл/мин/1.73 м² (СКФ категории 3а-5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины (**IV**).

3. Лечение

Немедикаментозные методы лечения являются немаловажным компонентом нефропротективной терапии. Пациентам с ХБП следует

рекомендовать активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ и толерантности (по крайней мере 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение веса до оптимальных величин (ИМТ 20-25 кг/м²), и прекращение курения (IC).

Всем больным ХБП рекомендуется консультация диетолога, а также обучение в рамках образовательных программ соответственно тяжести заболевания и необходимости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия, продуктов богатых пуринами и белка в рационе (IB).

Несмотря на ограниченный нефропротективный потенциал низкобелковой диеты (0,8 г/кг массы тела/сут), она имеет значение в усилении антипротеинурического эффекта ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), снижении гемодинамической нагрузки на почки, уменьшении фильтрационной нагрузки белком с последующим отложением макромолекул в мезангиуме, предотвращении гиперфосфатемии, развитии метаболического ацидоза вследствие повышенного аммионогенеза, нарушения баланса вазоактивных простагландинов. Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ограничение животного белка необходимо пациентам с СКФ < 30 мл/мин/1,73м² при соответствующем обучении. В то же время прием белка в дозе 1,3 г/кг массы тела/сут считается недопустимым у лиц с ХБП и высоким риском прогрессирования патологии (IC). Умеренное ограничение белка в диете, как правило, не приводит к катаболизму собственных белков и к развитию отрицательного азотистого баланса. Для обеспечения энергетических потребностей организма допускается расширение углеводного рациона больных при обязательном контроле за гликемией. Низкобелковая диета противопоказана при острых инфекционных заболеваниях, детям, подросткам и беременным.

Ограничение потребления соли и натрийсодержащих продуктов относится к немедикаментозным методам коррекции АД. При нормальных значениях АД следует ограничивать употребление соли до 5-6 г в сутки, при повышении АД (даже умеренном) – до 3 г в сутки (IC). Потребление соли до 3 г/сут необходимо для адекватного контроля АД, повышения эффективности терапии ИАПФ и БРА.

Больным с почечной недостаточностью и уровнем калия более 5 ммоль/л рекомендуется исключить из питания продукты с высоким содержанием калия. Усугублять гиперкалиемию могут инфекция, лихорадка, травма, операция, гемолиз, прием калийсберегающих диуретиков, ацидоз. Гиперфосфатемия требует ограничения продуктов, богатых фосфором (рыбы, твердые сыры, гречка).

Рекомендация по прекращению потребления никотина не должна носить формальный характер. Необходимо достичь понимания важности ее регулярного выполнения больными СД для профилактики развития и прогрессирования почечной патологии.

Компенсация углеводного обмена играет ключевую роль в профилактике развития и замедлении прогрессирования ХБП у больных СД (А). Роль контроля гликемии для профилактики развития и прогрессирования ДН убедительно показана в крупнейших исследованиях: DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation).

Контроль гликемии становится проблематичной на выраженных стадиях ХБП в силу ряда причин. Это, прежде всего, риск гипогликемии вследствие снижения ренального глюконеогенеза и кумуляции инсулина и антигликемических агентов и их метаболитов. Риск гипогликемий может превысить преимущества гликемического контроля (вплоть до развития жизнеугрожающих аритмий).

Кроме того, достоверность гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) как показателя компенсации углеводного обмена на этих стадиях ХБП, часто сопровождающихся анемией, ограничена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов, изменения их свойств под действием метаболических и механических факторов, влияния терапии. Ситуация усложняется тем, что выраженная гипергликемия, изменяя функциональные свойства мембраны эритроцитов и гемоглобина, и, соответственно, приводя к гипоксии, ускоренной деструкции красных кровяных клеток, их повышенной адгезии к эндотелию, сама по себе может способствовать уменьшению периоду полужизни эритроцитов. Тем не менее, необходимость контроля гликемии на всех стадиях ХБП, очевидна при большой осторожности при его интенсификации с учетом повышенного риска кардиоваскулярной смертности в соответствии с выраженностью почечной дисфункции. Особенно сложно контролировать гликемию пациентам с СД, получающим диализную терапию. Это пациенты с развернутой клиникой микро-и макрососудистых осложнений, нарушенной функцией автономной нервной системы, проявляющейся в том числе неспособностью распознавать гипогликемию, высочайшим риском общей и кардиоваскулярной смертности. В такой сложной клинической ситуации целесообразным представляется максимально индивидуальный подход для определения целевых показателей гликемического контроля и выбора сахароснижающих препаратов при СД2 с учетом имеющихся ограничений.

Последние рекомендации KDIGO рассматривают гликемический контроль как часть мультифакторной интервенционной стратегии, направленной на контроль АД и кардиоваскулярного риска. В рекомендациях Национального почечного фонда США (NKF KDOQI) определены целевые уровни HbA1c у лиц с СД и ХБП с учетом имеющихся рисков:

- HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДН (IA)
- Не рекомендуется целевой уровень HbA1c <7,0% (53 ммоль/моль) для пациентов с риском гипогликемий (IB)

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом для пациентов с выраженными осложнениями, сопутствующей патологией, небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, риском гипогликемий целевое значение HbA1c <8,0%

Инсулинотерапия как наиболее эффективная обеспечивает наибольшее снижение HbA1c. На 4-5 стадиях ХБП потребность в инсулине может снижаться в силу замедления его деградации, снижения уровня катехоламинов, ренального глюконеогенеза, изменения нутритивного статуса с гипопротеинемией, что требует соответствующей редукции дозы. Важно отметить частоту автономной нейропатии у пациентов с ХБП, проявляющуюся, в том числе, нераспознаванием «гипо». Следует отметить предпочтительность аналогов инсулина для этой группы пациентов с учетом их преимуществ по минимизации риска гипогликемий и необходимость мониторинга гликемии. Меньше внимания уделяется вопросам возможности развития инсулинорезистентности с соответствующим повышением потребности в инсулине на выраженных стадиях ХБП под влиянием уремических токсинов, гипепаратиреоза, дефицита витамина D, ожирения, содержания глюкозы в диализных растворах.

Совместный Консенсус ADA (American Diabetes Association) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) по лечению больных СД2 от 2006 и 2009 гг. и новая версия этого документа от апреля 2012 г. предлагают использовать метформин как препарат выбора при лечении СД2, поскольку его применение ассоциировано со снижением риска кардиоваскулярной патологии, общей смертности, инсулинорезистентности, низким риском гипогликемий и прибавки массы тела. До недавнего времени применение препарата было ограничено при снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в связи с риском лактоацидоза. Однако как показали последние исследования, риск развития этого

осложнения завышен и в основном связан с гипоксическими состояниями. Авторы, проводившие анализ 347 исследований с участием больных СД2, не обнаружили свидетельств повышения риска развития лактатацидоза при приеме метформина в сравнении с другими гипогликемическими препаратами. Неоправданная и преждевременная отмена метформина может ухудшить контроль гликемии и привести к необходимости назначения других сахароснижающих агентов, имеющих свои проблемы безопасности. Руководящие принципы для использования метформина в США начали обновляться в 2011 году и были согласованы с таковыми Национального Института Здоровья Великобритании, Канадской Диабетической Ассоциацией и Австралийским Обществом Диабета. Поэтому современные рекомендации расширили возможности применения метформина, включая лиц с ХБП 3 стадии с учетом других ограничений (анемия, сердечная, легочная недостаточность, дисфункция печени, дегидратация, контрастные процедуры) и соответствующей редуцией дозы, а также мониторингом функции почек. Важно отметить, что не рекомендуется инициировать терапию метформином на стадии ХБП 3в.

Препараты сульфонилмочевины имеют такую же длительную историю применения, как и метформин – более 50 лет. Эта группа с выраженным гипогликемическим эффектом, усиливающимся на фоне снижения СКФ из-за аккумуляции активных метаболитов. Другие факторы могут вносить свой вклад в повышение риска гипогликемий – высокие дозы, пропуск приема углеводов, недостаток питания, сниженный аппетит, чрезмерный прием алкоголя, печеночная дисфункция, сердечная недостаточность, пожилой возраст, взаимодействие с другими препаратами (аспирин, сульфонамиды, гемифиброзил, варфарин и др.), которые способны вытеснять сульфонилмочевинные препараты в плазме из их связи с белками. При развитии почечной патологии (включая ХБП 4 ст) возможно применение гликлазида, глимепирида, гликвидона в редуцированной дозе при условии адекватного контроля гликемии.

Представитель группы глинидов, обладающих стимулирующим влиянием на секрецию инсулина (менее выраженную, чем сульфонилмочевинные препараты и, соответственно, меньшим риском гипогликемий), – репаглинид, метаболизируется, в основном, в печени. Применение этого препарата не противопоказано у лиц с ХБП, включая диализных.

Глитазоны обладают не только сахароснижающим эффектом, благодаря повышению чувствительности к инсулину, но и прямым подоцитопротективным влиянием, независимым от гликемии, подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях при недиабетических почечных повреждениях, что делает их весьма привлекательными для больных с СД и ХБП. Но установленные

ассоциации при применении этих препаратов с задержкой жидкости, прибавкой массы тела, ухудшением сердечной недостаточности (часто сочетающейся с почечной патологией в рамках нефрокардиального синдрома), остеопорозом, особенно у менопаузальных женщин, раком мочевого пузыря, сужают показания по их применению. Несмотря на низкий риск гипогликемий и особенности фармакокинетики, не требующей альтерации дозы, глитазоны требуют очень большой осторожности при применении у лиц с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют ограниченный гипогликемический эффект при побочных явлениях (газообразование, диарея), ограничивающих их применение. Эти препараты не рекомендуются при снижении почечной функции.

Поиск средств контроля углеводного обмена, соответствующих современным требованиям эффективности и безопасности у лиц с ХБП, определяет повышенный интерес к возможностям инновационных препаратов инкретинового ряда. Они дополняют терапевтический арсенал клинициста благодаря улучшению функции бета-клеток, усилению глюкозозависимой секреции инсулина с низким риском гипогликемии, подавлению повышенной секреции глюкагона, благоприятным сердечно-сосудистым эффектам, способности контролировать массу тела. Это перспективные и многообещающие средства метаболического контроля в комплексной терапии сложнейшей группы пациентов с СД2 и ХБП. Особого внимания при применении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1 (ГПП-1) у пациентов с ХБП заслуживают гастроинтерстициальные проблемы (гастропарез, энтеропатия и др., чаще развивающиеся при применении эксенатида), снижающие качество жизни, осложняющие контроль гликемии, влияющие на нутритивный статус. Применение αГПП-1 может усугубить эти проблемы ввиду потенциальной способности снижать моторику желудка и всасывания не только глюкозы, но и препаратов, требующих точного контроля концентрации (иммуносупрессантов у лиц с трансплантированной почкой). Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков – необходимая нефропротективная терапия при ХБП у больных СД2 – требует особой бдительности при назначении эксенатида ввиду возможного усугубления почечной дисфункции при развитии побочных эффектов. У пациентов со СКФ 30-50 мл/мин/1,73м² требуется осторожное назначение препарата под контролем функции почек. Лицам со СКФ менее 30 мл/мин/1,73м² эксенатид противопоказан. Другой препарат группы αГПП-1 – лираглутид, обладающий 97% гомологичностью с человеческим ГПП-1 демонстрирует близкие с эксенатидом эффекты при меньшей выраженности побочных эффектов и большим периодом полувыведения, позволяющим вводить препарат 1 раз в день. Применение лираглутида у лиц

с ХБП и ТПН (на перитонеальном диализе) не продемонстрировало значимого повышения его экспозиции и риска развития побочных эффектов. Требуют особого внимания пациенты с гипоальбуминемией, поскольку 98% препарата связывается с белками крови. Опыт применения лираглутида у пациентов с умеренной почечной недостаточностью пока ограничен. В настоящее время применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.м. числе с ТПН, противопоказано.

Ингибиторы дипептидилпептидазы -4 (ИДПП-4) заняли достойное место в международных и отечественных рекомендациях по лечению больных СД2. Определена эффективность и безопасность этих средств для лиц с нормальной функцией почек. В сравнении с другими гипогликемизирующими средствами ИДПП-4 демонстрируют при монотерапии меньший риск гипогликемий и возможных побочных гастроинтестинальных эффектов, что делает их весьма привлекательными для контроля гликемии в условиях развивающейся почечной патологии. Применение этих препаратов при нарушении функции почек зависит от стадии ХБП. Следует особо отметить, что субстратами ДПП-4, помимо инкретинов, является ряд пептидов с известными кардиоваскулярными эффектами - BNP, NPY, PYY, SDF-1альфа, что открывает новые перспективы, помимо влияния на гликемический контроль, связанные с кардио-и нефропротективными свойствами.

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ИДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин) при монотерапии и присоединении к текущей сахароснижающей терапии у лиц со сниженной СКФ (включая лиц на диализе), сопоставимой с плацебо частотой нежелательных явлений, имеющих потенциальное отношение к самим препаратам, а также к функции почек, сердечно-сосудистой системы и частоте гипогликемий.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями, - селективные ингибиторы канальцевой реабсорбции глюкозы (глифлозины). Применение этих препаратов позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления посредством влияния на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (вероятно, повышая эффективность блокады этой системы) и снижением массы тела при усилении глюкозурии. Наряду с выраженным сахароснижающим действием, по результатам исследований они демонстрируют ряд побочных эффектов, осложняющих их применение, прежде всего частота мочевого и генитальной инфекции, крайне нежелательных у лиц с диабетом и поражением почек.

Рекомендации по коррекции доз сахароснижающих препаратов в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 9.

Таблица 9

Гипогликемические препараты, допустимые на различных стадиях ХБП

Препараты	Стадии ХБП
Метформин	1-3б
Глибенкламид (в т.ч. микронизированный)	1-2
Гликлазид и гликлазид МВ	1-4*
Глимепирид	1-4*
Гликвидон	1-4
Глипизид и глипизид ГИТС	1-4
Репаглинид	1-4
Пиоглитазон	1-4
Росиглитазон	1-4
Ситаглиптин	1-5*
Вилдаглиптин	1-5*
Саксаглиптин	1-5*
Линаглиптин	1-5
Эксенатид	1-3а
Лираглутид	1-3а
Акарбоза	1-3а
Инсулины	1-5*

*Коррекция дозы препарата при ХБП 4 и 5

Артериальная гипертензия (АГ) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ДН, также как и в развитии макроваскулярной патологии, что требует оптимизации контроля АД (А). По мере прогрессирования ДН роль метаболических факторов снижается, и возрастает роль гемодинамических (АГ, внутриклубочковая гипертензия).

В международных рекомендациях ESH/ESC 2013 г. по АГ сформулированы целевые уровни АД у больных с ХБП (таблица 10).

Таблица 10

Целевые уровни АД и терапевтические стратегии у больных ХБП

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Следует рассматривать снижение систолического АД <140 мм рт. ст.	II	B
Целевое диастолическое АД <90 мм рт. ст. для всех больных, <85 мм рт. ст. при СД	I	A
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД <130 мм рт. ст. при условии мониторингования изменений СКФ	II	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² , особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

Анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизированы для достижения более низкого (<125-130 мм рт. ст.) и более высокого (<140 мм рт. ст.) целевого уровня систолического АД, не выявил различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти.

С позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт. ст. (**II B**), а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт. ст. при условии

мониторирования динамики СКФ (**ПВ**). Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт. ст. для всех пациентов, а для больных с СД следует рассматривать уровни между 80 и 85 мм рт. ст. (**IA**), которые обычно хорошо переносятся и безопасны.

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом целевое значение АД при СД, включая больных с ХБП, на фоне антигипертензивной терапии 120-135/70-85 мм.рт.ст.

Последние рекомендации KDIGO предлагают индивидуализировать целевой уровень АД в зависимости от возраста, имеющейся сердечно-сосудистой патологии, сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у больных с СД и ХБП) и толерантности проводимой терапии.

При СД 1 генез АГ на 80-90% связан с развитием ДН. Она наблюдается у 35-40% больных СД 1. АГ при СД 1 носит Na-зависимый и объемзависимый характер. В отличие от больных СД 1, у больных СД 2 АД уже повышено до развития ДН. У 80% больных СД 2 в момент диагностики заболевания амбулаторный контроль выявляет повышенное АД или нарушенный циркадный профиль АД (< 15% снижения в ночные часы). Развившаяся ДН усиливает АГ следующими механизмами:

- задержка натрия;
- чрезмерная активация РААС, по крайней мере, локальной в почках;
- симпатическая гиперактивация;
- замедление эндотелийзависимой вазодилатации.

Эти механизмы определяют выбор антигипертензивных средств – ИАПФ, БРА, петлевые диуретики, блокаторы симпатической системы.

Немаловажной особенностью АГ у больных СД является высокая частота ортостатической гипотонии, определяющая индивидуальные целевые уровни АД – наименьший уровень АД, при котором пациент не испытывает эффекты этого состояния.

АГ при СД, являясь симптомом формирующейся почечной патологии, в то же время представляет собой мощный фактор прогрессирования ДН, определяющий нарастание альбуминурии, темпы снижения СКФ, выраженность склеротических изменений почечной ткани, повышенную смертностью пациентов от уремии.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является наиважнейшей в терапии почечной патологии у больных СД, обеспечивая основной рено – и кардиопротективный эффект. ИАПФ стали первыми препаратами, внедренными в клиническую практику для блокирования активности РААС с целью профилактики развития и

прогрессирования ДН и недиабетических хронических заболеваний почек. Комплексное воздействие ИАПФ и БРА включает антигипертензивное, антипротеинурическое действие, отсроченные негемодинамические эффекты, опосредованные снижением почечной экспрессии трансформирующего фактора-бета, и других цитокинов, а также антиатерогенные эффекты путем редукции концентрации циркулирующих молекул адгезии.

Наряду с явными преимуществами терапии ИАПФ, опыт их длительного применения показал ряд недостатков, которые ограничивают их использование. ИАПФ нередко вызывают сухой кашель, ангионевротический отек, обусловленные уменьшением распада брадикинина и подобных ему сосудорасширяющих метаболитов. Длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от применения ИАПФ развивается только у 50% больных с ДН. У части пациентов с ДН, несмотря на использование ИАПФ, продолжает прогрессивно снижаться почечная функция даже при удовлетворительном уровне контроля АД. Причинами недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) могут быть активность альтернативных путей образования ангиотензина II, (контролируемые химазой, катепсином G, тонином и др.), злоупотребление солью, а также генетические факторы. Причины, механизмы, время развития феномена, а также его клиническое значение остаются пока предположительными и мало освещенными в литературе.

Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА, которые действуют как антагонисты ангиотензина II (АП) в отношении АТ 1-рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции АТ 2-рецепторов, обеспечивающих дополнительное органопротективное действие. Заслуживает особого внимания тот факт, что ренопротективный эффект длительной терапии БРА в отличие от ИАПФ у больных СД не зависит от полиморфизма гена АПФ (DD или II). БРА реже вызывают гиперкалиемию за счет уменьшения канальцевой реабсорбции калия.

ИАПФ или БРА (но не в комбинации) необходимо рекомендовать для лечения небеременных пациентов с умеренной (30-299 мг/24 час) и значительной (>300 мг/24 час) альбуминурией (IA). В лечении больных СД с нормальным уровнем АД и альбуминурией уровней А2 и А3 также должны применяться ИАПФ или БРА. В этой ситуации снижение степени альбуминурии может считаться целью лечения диабетического поражения почек. Применение этих препаратов требует мониторинг калия и креатинина (ПС). Регулярный контроль экскреции альбумина позволит оценить эффективность терапии и прогрессирование патологии (ПС).

Почечная недостаточность не является противопоказанием для проведения терапии ИАПФ и БРА. Следует помнить, что их нефропротективные свойства находятся в прямой зависимости от длительности лечения, что снижает их эффективность при назначении на поздних стадиях почечной недостаточности и повышает риск побочных эффектов (нарастание гиперкреатинемии и уровня калия). Целесообразность назначения ИАПФ и БРА на стадии почечной недостаточности должна решаться в индивидуальном порядке. В этой ситуации обязателен контроль калия и креатинина перед назначением этих препаратов, через 10 дней лечения и в последующем ежемесячно. Стойкое повышение уровня креатинина на 30-50% после снижения дозы препарата или его повышение более чем на 50% сразу после назначения препаратов может свидетельствовать о дестабилизации почечной гемодинамики и необходимости немедленной отмены блокаторов РААС.

Комбинация ИАПФ+БРА наиболее дискуссионна. В проведенных клинических исследованиях не удалось подтвердить безопасность и эффективность сочетанного применения ИАПФ и БРА у больных СД.

Достижения антигипертензивной терапии последних двух десятилетий связаны с широким применением ИАПФ и БРА, имеющих особое значение для больных со стенозом почечных артерий. При монолатеральном стенозе прием этих препаратов необходим, прежде всего, для максимальной нефропротекции контралатеральной почки, благодаря предотвращению вторичной клубочковой гипертензии в ишемизированных нефронах и подавлению продукции молекулярных медиаторов фиброгенеза, а также для известных положительных эффектов в отношении сердечно-сосудистой системы. Даже в случае поражения контралатеральной почки без стеноза почечных артерий (гипертонический нефросклероз) начальное снижение СКФ может стабилизироваться. В случае же тотальной ишемии они могут вызвать резкое снижение СКФ за счет критического снижения клубочкового давления. В первых двух случаях терапию целесообразно продолжить с учетом положительных антипролиферативных, противовоспалительных клеточных эффектов блокады РААС, наблюдая за функциональным состоянием почек. После успешной реваскуляризации почек блокаторы РААС необходимы для длительной нефропротекции вне зависимости от АД.

ИАПФ и БРА подавляют альдостерон (конечный продукт системы, подтвердивший свою роль как важного фактора прогрессирования кардиоваскулярных и почечных заболеваний), однако у части больных после начального периода эффективного подавления его уровень вновь может повыситься. Развивается феномен «ускользания ингибиции альдостерона» (по аналогии с АП). Этот феномен развивается приблизительно у 20% пациентов с сердечной недостаточностью и

приблизительно у 40% с ДН. Его развитие связывают с неполной блокадой РААС, недостаточной комплаентностью, вариантностью употребления натрия и гомеостаза калия, фармакогенетикой, различиями в продукции АП в тканях и чувствительностью надпочечников к АП. Проблемой блокады альдостерона остается неселективность широко применяемого для этой цели препарата спиронолактона, позволяющая связываться с прогестероновыми и андрогенными рецепторами (гинекомастия у мужчин и менструальные дисфункции у женщин). Эти побочные эффекты преодолеваются применением селективных антагонистов рецепторов альдостерона (эплеренон).

При длительном применении ИАПФ или БРА неизбежно происходит увеличение активности ренина плазмы вследствие снижения активности АП и активации отрицательной обратной связи. Для нейтрализации высокой активности ренина плазмы ведутся исследования по применению прямых блокаторов ренина (алискирен). Они показали новые возможности усиления нефропротекции у больных СД, однако отдаленный прогноз при использовании этих препаратов сегодня требует изучения.

Еще одна группа препаратов – блокаторы рецепторов эндотелина (сантаны) продемонстрировала преимущества применения на ранних стадиях ДН, однако при выраженной ХБП они повышают риск сердечной недостаточности и отека легких.

Целевой уровень АД у большинства больных СД с ДН не удается достичь без антигипертензивных препаратов других групп. Как правило, это многокомпонентная терапия с обязательным участием диуретиков.

Лечебные мероприятия, направленные на **нормализацию липидного обмена**, способствуют улучшению функции почек. Терапия ингибиторами редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарового-кофермента А - статинами - для поддержания целевых показателей липидного обмена наиболее эквивалента для профилактики сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования ДН. Наряду с эффективной коррекцией липидного обмена эти препараты обладают умеренным антипротеинурическим действием, подавляют выработку профиброгенных факторов. Согласно рекомендациям NKF-KDOQI применению статинов или комбинированной терапии статинами/эзимибом снижает риск серьезных атеросклеротических событий у пациентов с СД и ХБП, включая лиц с трансплантированной почкой (**IB**). Указанное руководство не рекомендует инициировать терапию статинами у больных СД, находящихся на лечении ГД при отсутствии специфических сердечно-сосудистых показаний для их применения (**IB**), что является крайне редкой клинической ситуацией. Целевой уровень ЛПНП у больных СД на выраженных стадиях ХБП согласно рекомендациям ESH/ESC должен быть менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) (**IA**).

Дополнительно к основным нефропротективным средствам при ведении больных СД с почечной патологией применяют и **антиагреганты**, прежде всего, с целью кардиопротекции. Стандарты мультифакторной терапии включают аспирин для больных СД с почечной патологией для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики. Рекомендации ESH/ESC 2013 подтвердили их особую значимость для пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в профилактике сердечно-сосудистых событий.

Анемия – модифицируемый фактор риска прогрессирования ДН и сердечно-сосудистых заболеваний. Коррекцию почечной анемии следует проводить эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС), в сочетании с препаратами железа на додиализном этапе с целью уменьшения сердечно-сосудистой смертности, замедления прогрессирования ДН повышения выживаемости, и качества жизни. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) при первичном обследовании включаются клинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов, абсолютное число ретикулоцитов; оценка уровня ферритина сыворотки, насыщения трансферрина сыворотки (НТС), уровней витамина В12 и фолатов в сыворотке. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гематокриту, поскольку последний относительно нестабилен, его измерения не стандартизованы и зависят от оборудования. Определение уровня эритропоэтина рутинно не используется для определения его недостаточности как причины анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Эритропоэтическую активность можно оценить по абсолютному числу ретикулоцитов.

Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое должно последовать за его выявлением, может привести к установке диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь, истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт, вследствие задержки крови в диализаторе и магистралах, при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), частым забором крови, влиянием на абсорбцию железа противоязвенных и фосфат-

связывающих препаратов, сниженной абсорбцией железа вследствие воспаления.

У пациентов с ХБП (додиализные стадии) и анемией, не получающих терапию железом или ЭСС, следует провести пробную терапию внутривенными препаратами железа или 1-3 месячный курс пероральных препаратов железа. Желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС, НТС $\leq 30\%$ и ферритина ≤ 500 нг/мл (мкг/л) (IIС).

У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л рекомендуется индивидуализировано принимать решение о начале терапии ЭСС на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и наличия симптомов, относящихся к анемии (IIС).

У пациентов с ХБП 5 на диализе рекомендована терапия ЭСС для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л (IIВ). У некоторых пациентов обоснована инициация терапии ЭСС при гемоглобине выше 100 г/л для улучшения качества жизни.

У взрослых пациентов с ХБП не рекомендуется использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л (IIС). При дальнейшем его повышении до полной нормализации может увеличиться риск развития острого инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, повыситься частота тромбозов хронической артериовенозной фистулы. В процессе лечения необходим постоянный контроль функции почек (динамика СКФ и креатинина крови), АД, гидратации, кардиодинамики, скорости прироста гемоглобина, гематокрита, содержания железа в организме, электролитных показателей, факторов свертывания крови. У некоторых пациентов возможна индивидуализация терапии для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л для улучшения качества жизни. У всех взрослых пациентов, получающих ЭСС не рекомендовано намеренное увеличение концентрации гемоглобина выше 130 г/л (IA).

При выборе ЭСС необходимо основываться на информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и доступности (IIС). Следует использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторными органами. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги (IIС).

Не рекомендуется использование в качестве дополнительной терапии анемии андрогенов (IV), витамина С, витамина D, витамина E, фолиевой кислоты, L-карнитина и пентоксифиллина (IIС).

При лечении хронической анемии рекомендуется избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием (IV). Это особенно важно для пациентов,

подходящих для трансплантации, для минимизации риска аллосенсибилизации (1С).

Объектом активной терапии должна оставаться **гиперкалиемия**. При уровне калия более 5,5 ммоль/л наряду с диетическими ограничениями рекомендуется применение ионообменных смол (полистиролсульфонат натрия внутрь 15 г 4 раза в день)*, петлевых диуретиков. При более значимом повышении уровня калия, угрожающим остановкой сердца (на ЭКГ – удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, сглаженность волн P) решается вопрос о проведении ГД.

*не зарегистрированы в РФ

Нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза ответственны за развитие остеоидистрофии, кальцификацию сосудов и мягких тканей, повышения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Существенные достижения в расшифровке механизмов их развития, включая открытие фосфатурических гормонов, подходах в коррекции с использованием принципиально новых фармакологических препаратов (активаторы рецепторов витамина D, не содержащие кальций фосфатбиндеры (севеламер, лантана карбонат), кальциемиметики) сформировали новую концепцию – «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек – МХН-ХБП». Снижение массы функционирующей почечной ткани ведет к уменьшению продукции кальцитриола, гипокальциемии, гиперфосфатемии, повышению уровня паратгормона (ПГ), развитию вторичного гиперпаратиреоза. Коррекция этого состояния требует соблюдения гипофосфатной диеты, применения фосфатсвязывающих препаратов, метаболитов витамина D и их аналогов, кальциемиметиков. При СД1 ситуация осложняется высокой частотой низкообменной формы ренальной остеоидистрофии, проявляющейся остеомаляцией и динамическим заболеванием скелета, главная роль в развитии которой принадлежит дефициту инсулина.

Согласно рекомендациям KDIGO измерение уровня кальция, фосфора, ПГ, щелочной фосфатазы должно проводиться ежегодно у взрослых при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3в-5) для определения базовых значений и дальнейшего прогноза (1С).

У лиц со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3в-5) рекомендовано поддерживать уровень фосфора в пределах нормальных значений по данным локальных лабораторий (2С). При значениях интактного ПГ выше нормального уровня, прежде всего, необходимо дать оценку гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефициту витамина D (1С).

Не рекомендуется рутинное назначение витамина D или его аналогов в отсутствие документально подтвержденного дефицита для подавления повышенного уровня ПГ у лиц с ХБП до диализа (IIb). Не рекомендуется назначение бифосфонатов лицам со СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4-5) в отсутствие очень серьезных клинических показаний (IIb). У лиц со СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² не предлагается рутинно выполнять измерение показателей минеральной плотности кости, поскольку они не предсказывают риск переломов (как в общей популяции) и не позволяют определить тип почечной остеодистрофии (IIb).

Показания к проведению экстракорпоральных методов лечения ТПН при ДН определяются раньше, чем у больных с иной почечной патологией, поскольку при СД задержка жидкости, нарушение азотистого и электролитного баланса развивается при более высоких значениях СКФ. При снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м², тяжелой гипергидратации с риском развития отека легких, серозите, выраженном зуде, метаболическом ацидозе, нарастании белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений, неконтролируемом АД, изменении ментального статуса на фоне уремической интоксикации необходимо оценить показания и противопоказания к применению методов заместительной терапии: ГД, перитонеального диализа и трансплантации почки.

Выбор диализной терапии должен быть индивидуальным. При этом следует учитывать как социальные, так и медицинские аспекты предстоящей диализной терапии. При отсутствии противопоказаний необходимо ориентировать пациентов на перспективу пересадки почки, рассматривая ГД или перитонеальный диализ как временный этап при подготовке к трансплантации. Согласно рекомендациям KDIGO имеются преимущества при трансплантации почки от живого донора лицам со СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² при убедительном свидетельстве необратимого прогрессирования ХБП в течение последних 6-12 месяцев. Этот метод ЗПТ обеспечивает полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата, лучшую реабилитацию и выживаемость.

4. Применение лекарственных препаратов при ХБП

Последние рекомендации KDIGO обращают особое внимание на меры предосторожности при применении различных лекарственных средств у лиц с ХБП. При расчете доз лекарственных препаратов у пациентов с ХБП необходимо учитывать СКФ (IA). При использовании препаратов потенциально токсичных или имеющих узкий терапевтический диапазон, а

также в случае неприменимости расчетных формул (например, дефицит мышечной массы) рекомендуется для расчета СКФ использовать клиренсовые методы или методы, основанные на определении концентрации цистатина С (IC). У лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3а-5) при развитии тяжелых интеркуррентных заболеваний, повышающих риск развития острого почечного повреждения, рекомендована временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечной элиминацией (блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, метформин, препараты лития, дигоксин и др. (IC) (таблица 11).

Таблица 11

Рекомендации по применению лекарственных средств у лиц с ХБП

Препараты	Меры предосторожности
Антигипертензивные/ кардиологические <ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина) 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии • Начинать с более низких доз при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² • Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы • Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами • Не отменять необоснованно при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², если применяются для нефропротекции
<ul style="list-style-type: none"> • Дигоксин 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Обезболивающие <ul style="list-style-type: none"> • Нестероидные противовоспалительные средства 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать назначения при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² • Нежелателен длительный прием при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² • Не применять вместе с препаратами лития • Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
<ul style="list-style-type: none"> • Опиаты 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² • Назначать с осторожностью при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²
Антибиотики <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллин 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск кристаллурии при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и назначении высоких доз • Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут)
<ul style="list-style-type: none"> • Аминогликозиды 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² • Контроль сывороточной концентрации • Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемид)

<ul style="list-style-type: none"> • Макролиды 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> • Фторхинолоны 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> • Тетрациклины 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; может усилить уремию
<ul style="list-style-type: none"> • Противогрибковые 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² • Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² • Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
<p>Гипогликемические Препараты сульфонилмочевины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать назначения препаратов с почечной элиминацией (глибурид/глибенкламид) • Препараты, метаболизирующиеся в печени, можно применять при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² в сниженных дозах (гликлазид, гликвидон)
<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин 	<ul style="list-style-type: none"> • Учитывая частично почечную элиминацию, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> • Метформин 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², но следует оценить соотношение риск/польза при стабильной СКФ (рассмотрено ранее)
<p>Гиполипидемические Статины</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Нет признаков токсичности при приеме симвастатина 20 мг/сут или комбинации симвастатина 20 мг/эзетимиба 10 мг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и у пациентов на диализе • В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² и на диализе
<ul style="list-style-type: none"> • Фенофибрат 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает креатинин сыворотки ~ на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)
<p>Химиотерапевтические</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² • Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> • Мелфалан 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> • Метотрексат 	<ul style="list-style-type: none"> • По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<p>Антикоагулянты</p> <ul style="list-style-type: none"> • Низкомолекулярные гепарины 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² • Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
<ul style="list-style-type: none"> • Варфарин 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² • Использовать низкие дозы и строго контролировать МНО при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²

Другие препараты <ul style="list-style-type: none"> • Литий 	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе • Контроль СКФ, электролитов, концентрации лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается • Избегать одновременного приема нестероидных противовоспалительных средств • Гидратация при интеркуррентных заболеваниях • Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях
--	--

Не рекомендуется пользоваться средствами из трав лицам с ХБП **(IV)**. Обязательна предварительная консультация врача при приеме каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок у лиц с ХБП **(IV)**. Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, такие как литий, ингибиторы кальцийневрина, независимо от уровня СКФ, необходим мониторинг электролитов и концентрации препарата **(IA)**. Пациентам с ХБП не должны отказывать в терапии при развитии других заболеваний, прежде всего онкологических, при условии коррекции доз цитотоксических препаратов соответственно уровню СКФ.

5. Визуализирующие исследования при ХБП

Проведение визуализирующих исследований с применением рентгенконтрастных препаратов предполагает оценку диагностической и терапевтической ценности ожидаемых результатов, а также риск развития острого почечного повреждения. При проведении исследований с внутривенным введением йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов у пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3а-5) необходимо руководствоваться рекомендациями KDIGO, включающими следующие положения:

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов **(IV)**
- Использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата
- Отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования **(IC)**
- Адекватная гидратация пациента с использованием физиологического

раствора до, во время и после проведения исследования (IA)

- Оценка СКФ через 48-96 часов после исследования (IC)

Возможно применение гадолиниевых препаратов на основе макроциклических хелатных комплексов для пациентов со СКФ < 30 мл/мин/1.73 м² (ХБП 4-5) (IV). Применение этих препаратов при СКФ < 15 мл/мин/1.73 м² (ХБП 5) не рекомендуется (риск развития нефрогенного системного фиброза) и допустимо только в случаях крайней необходимости при отсутствии альтернативных методов исследования (IV).

Основные принципы лечения ДН в зависимости от стадии осложнения представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Лечение ДН

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП 1-3 А2	<ul style="list-style-type: none">• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как препараты выбора; противопоказаны при беременности• Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД• Коррекция дислипидемии• Коррекция анемии• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты)• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП 1-3 АЗ	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c • Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки) ИАПФ или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности • Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД • Коррекция дислипидемии • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур • Контроль статуса питания
ХБП 4	<ul style="list-style-type: none"> • Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c • Ограничение животного белка (0,8 г/кг массы тела в сутки) ИАПФ или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ<30 мл/мин/1,73м² • Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД • Коррекция гиперкалиемии • Коррекция дислипидемии • Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена • Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа) • Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты) • Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур • Контроль статуса питания

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП 5	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодиализ • Перитонеальный диализ • Трансплантация почки

Ошибки и необоснованные назначения при лечении ДН

- ◆ Позднее определение альбуминурии и оценка СКФ
- ◆ Отказ от терапии ИАПФ или БРА у пациентов с нормальным АД при наличии альбуминурии
- ◆ Отказ от ИАПФ или БРА в качестве препаратов выбора при манифестации ДН
- ◆ Недостижение целевого уровня АД, используя комбинации современных антигипертензивных препаратов
- ◆ Назначение ИАПФ или БРА лицам с двусторонним гемодинамически значимым стенозом почечных артерий
- ◆ Применение калийсберегающих мочегонных средств и назначение так называемых ангиопротекторов
- ◆ Отказ от скрининга кардиоваскулярной патологии при развитии ДН
- ◆ Назначение препаратов без учета противопоказаний и коррекции доз в зависимости от функции почек
- ◆ Применение метформина при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²
- ◆ Отказ от верификации первичной (сопутствующей) почечной патологии при сомнительности диагноза ДН
- ◆ Позднее обращение к нефрологу на стадии ТПН. Совместное ведение пациента с нефрологом целесообразно с ранних стадий ХБП
- ◆ Позднее назначение инсулинотерапии больным СД2 при неэффективности пероральной сахароснижающей терапии
- ◆ Применение потенциально нефротоксичных средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты)
- ◆ Позднее начало диализа у пациентов с ТПН. Подготовка к диализной терапии должна быть плановой с заблаговременным формированием сосудистого доступа
- ◆ Отказ от трансплантации почки, включая трансплантацию без предшествующего диализа, при отсутствии противопоказаний
- ◆ Недостаточная осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований без стратификации риска и мер профилактики
- ◆ Отказ от обучения пациентов с ДН, включая ТПН

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 6. М., 2013, 120 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов Рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2011; 4(53):6-17.
3. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., Ильин А.В., Арбузова М.И., Дедов И.И. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек. Терапевтический архив 2012; 10: 9-13.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА, 2011. – 480 с.
5. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Терапевтический архив 2008; 1: 49-52.
6. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. Кардиоренальная патология при сахарном диабете 1 типа: механизмы развития и возможности медикаментозной коррекции. Терапевтический архив 2005; 6: 40-46.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern. Suppl. 2013; (3).

8. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850-886.
9. Standards of medical care in diabetes 2014. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl.1): S14-S80.
10. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
11. Inzucchi S.E., Bergenstahl R.M., Buse J.B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care.* Published online ahead of print. April 19, 2012.
12. Tonelli M., Muntner P., Liiod A., Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807 – 814.
13. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34:1431-1437.
14. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD002967.
15. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173-1181.
16. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
17. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised

- placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
18. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
 19. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917.
 20. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13; 367(24):2296-304.
 21. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:4249.
 22. Margolis D, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:1333-1336.
 23. United States Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report*.
 24. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, Calles-Escandon J, Russell GB, Freedman BI. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73:1-62-1068.
 25. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2011; 171:1920-1927.
 26. Hoher B, Reichetzeder C, Alter M. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 36:65-84.

27.Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care* 2011; 34:S330-S334.