

Практическое клиническое руководство KDIGO

по ведению пациентов после трансплантации почки

Перевод с английского – **Е.В. Петрушина**, научные редакторы – **М.М. Каабак, А.В. Пинчук**

**B.L. Kasiske¹, M.G. Zeier², J.R. Chapman³, J.C. Craig⁴, H. Ekberg⁵, C.A. Garvey⁶,
M.D. Green⁷, V. Jha⁸, M.A. Josephson⁹, B.A. Kiberd¹⁰, H.A. Kreis¹¹, R.A. McDonald¹²,
J.M. Newmann¹³, G.T. Obrador¹⁴, F.G. Vincenti¹⁵, M. Cheung¹⁶,
A. Earley¹⁷, G. Raman¹⁷, S. Abariga¹⁷, M. Wagner¹⁷, E.M. Balk¹⁷**

¹ Hennepin County Medical Center, Department of Medicine, Minneapolis, Minnesota, USA;

² University Hospital of Heidelberg, Department of Medicine, Heidelberg, Germany;

³ Westmead Hospital, Department of Renal Medicine, Westmead, Australia;

⁴ The Children's Hospital at Westmead, Department of Nephrology, Westmead, Australia;

⁵ Lund University, Malmö, Department of Nephrology and Transplantation, Sweden;

⁶ University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA;

⁷ Children's Hospital of Pittsburgh, Division of Infectious Diseases, Pittsburgh, Pennsylvania, USA;

⁸ Postgraduate Medical Institute, Chandigarh, India;

⁹ University of Chicago, Department of Medicine, Section of Nephrology, Chicago, Illinois, USA;

¹⁰ Dalhousie University, Department of Medicine, Halifax, Canada;

¹¹ Université Paris Descartes & Hospital Necker, Service de Transplantation, Paris, France;

¹² University of Washington, Seattle Children's Hospital, Division of Nephrology, Seattle, Washington, USA;

¹³ Health Policy Research & Analysis, Reston, Virginia, USA;

¹⁴ Universidad Panamericana School of Medicine, Mexico City, Mexico;

¹⁵ University of California at San Francisco, Department of Medicine,
Division of Nephrology, San Francisco, California, USA;

¹⁶ National Kidney Foundation, New York, New York, USA;

¹⁷ Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA

Практическое клиническое руководство по наблюдению и лечению пациентов с пересаженной почкой предназначено для оказания помощи практикующим врачам, занимающимся лечением взрослых и детей, перенесших трансплантацию почки. Руководство разработано в соответствии с принципами доказательного метода, используемого в медицине. Рекомендации по тактике ведения пациента основаны на систематических обзорах соответствующих клинических исследований. Критический анализ качества доказательств и степени убедительности рекомендаций проведен в соответствии с правилами GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation – расчет, разработка и оценка уровней степени убедительности рекомендаций). Содержит рекомендации по иммуносупрессии, мониторингу состояния трансплантата, профилактике и лечению инфекций, сердечно-сосудистых заболеваний, новообразований и других осложнений, которые являются наиболее распространенными среди реципиентов трансплантированной почки, включая гематологические нарушения и поражение костной ткани. Ограниченность имеющихся доказательств, особенно в связи с отсутствием конкретных результатов клинических испытаний, является предметом обсуждения, в соответствии с ними приведены предложения для будущих исследований.

Ключевые слова: тактика ведения пациента с каким-либо заболеванием, болезни почек, улучшение глобальных результатов лечения (организация KDIGO), трансплантация почки, практическое руководство, систематический обзор.

РАЗДЕЛ 3. ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ*

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) часто встречаются после трансплантации почки.

Годовой показатель частоты заболеваний ССС со смертельным исходом или без него у реципиентов составляет 3,5–5,0%, т.е. в 50 раз выше, чем среди населения в целом.

Через 36 месяцев после трансплантации почти у 40% пациентов развиваются заболевания ССС.

Хотя острый инфаркт миокарда является типичным после трансплантации, особенно у пожилых больных и тех, кто болеет диабетом, застойная сердечная недостаточность также остается распространенным осложнением заболеваний ССС.

Большинство «традиционных факторов риска» среди населения в целом, включая курение сигарет, диабет, гипертонию и дислипидемию, также являются факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у реципиентов (табл. 1).

Кроме того, у многих пациентов почечная недостаточность имела место в течение длительного времени до трансплантации, что является дополнительным фактором риска развития ССЗ к тому времени, когда должна быть выполнена трансплантация.

По всем этим причинам реципиенты почечного трансплантата считаются имеющими наибольший риск развития заболеваний ССС и должны получать лечение соответствующим образом.

Методика присвоения рейтингов рекомендациям практического руководства

Каждая рекомендация подразделяется на уровни по степени убедительности (уровень 1, уровень 2 и без уровня), также показано качество подтверждающих доказательств, которое подразделяется на группы А, В, С или D.

Grade* / степень убедительности рекомендаций – уровень	Wording / формулировка
Level 1 / уровень 1	«We recommend» / «рекомендуем»
Level 2 / уровень 2	«We suggest» / «предлагаем»

Grade for quality of evidence / группа качества подтверждающих доказательств	Quality of evidence / качество подтверждающих доказательств
Группа А	Высокое
Группа В	Среднее
Группа С	Низкое
Группа D	Очень низкое

* The additional category «Not Graded» was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence / дополнительная категория «без уровня» (уровень не дифференцирован), как правило, использовалась для выдачи руководящих/методических указаний, основанных на здравом смысле, или в том случае, где тема не допускает адекватного применения системы доказательств.

The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists / наиболее распространенными примерами являются рекомендации, касающиеся мониторинга интервалов, ситуации консультирования и выдачи рекомендаций врачами других специальностей.

The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations / не дифференцированные по уровням рекомендации обычно оформляются как простой декларативный документ, но не предназначены для того, чтобы толковаться как преимущественные по степени убедительности рекомендации по сравнению с рекомендациями уровня 1 или 2.

ГЛАВА 15. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ**

15.1. Скрининг на посттрансплантационный, вновь начавшийся сахарный диабет (NODAT)

15.1.1. Мы рекомендуем проводить скрининг для всех не болеющих диабетом реципиентов по показателям уровня глюкозы в крови натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе и (или) HbA1c (1C) по крайней мере:

- еженедельно в течение 4 недель (2D);
- каждые 3 месяца в течение 1 года (2D);
- ежегодно, после 1 года (2D).

15.1.2. Мы предлагаем проводить скрининг на NODAT посредством определения уровня глюкозы в крови натощак, толерантности к глюкозе и (или) HbA1c по приведенной выше схеме после начала приема или значительного увеличения доз CNIs, mTORi или кортикостероидов (2D).

* Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S64.

** Источник: American Journal of Transplantation 2009; 9 (Suppl 3): S64–S70.

Таблица 1. Независимые предикторы сердечно-сосудистых заболеваний у реципиентов почечного трансплантата

Predictor / предикторы	Number of studies (number of analyses) / количество исследований (анализов)	Total number of subjects (range) / общее количество объектов (диапазон)	Outcomes / исход	Number statistically Significant, p < 0,05) / количество статистически значимых случаев
Tobacco use / курение	6 (10)	57 027 (427–27 011)	All CVD / все варианты CVD	1/1
			CAD	1/2
			CeVD	1/2
			PVD mortality / смертность по всем возможным причинам	0/2
Diabetes / диабет	12 (17)	115 510 (158–76 481)	All CVD / все варианты CVD	1/1
			CAD	3/3
			CeVD	2/2
			PVD	2/2
			CV Mortality / смертность по причине CV	3/3
			All-cause mortality / смертность по всем возможным причинам	6/6
Obese/elevated BMI / ожирение/ повышенный ИМТ	5 (6)	103 295 (2067–51 927)	CHF	1/1
			CV mortality / смертность по причине CV	1/1
			All-cause mortality / смертность по всем возможным причинам	2/4
Hypertension ^a / гипертензия	5 (5)	29 259 (403–27 011)	All CVD / все варианты CVD	1/1
			CeVD	1/1
			CHF	2/2
			All-cause mortality / смертность по всем возможным причинам	1/1
Dyslipidemia / дислипидемия ^b	9 (9)	3657 (21–1124)	All CVD (combined in systematic review) / все варианты	5/9 1/4
				2/7
			CVD (скомбинированы в систематическом обзоре)	2/7

Примечание: BMI – body mass index / ИМТ – индекс массы тела; CAD – болезнь коронарных артерий; CeVD – цереброваскулярные заболевания; CHF – застойная сердечная недостаточность; CVD – сердечно-сосудистые заболевания; PVD – заболевания периферических сосудов.

^a Based on studies that met criteria for systematic reviews of tobacco use, diabetes and obesity / на основе исследований, которые удовлетворяют критериям для систематических обзоров по темам курения, диабета и ожирения.

^b Based on a systematic review performed for the KDOQI Dyslipidemia guidelines. This includes smaller studies than would have been included in a de novo systematic review. In addition, not all associations are independent in multivariable analysis / на основе систематических обзоров, выполненных для Руководства KDOQI по дислипидемии (KDOQI Dyslipidemia guidelines). Это включает в себя более мелкие исследования, которые следовало бы ввести в новый систематический обзор. Кроме того, не все ассоциации являются независимыми в многофакторном анализе.

Вводная информация

Определение диабета дано соответствующими документами ВОЗ и Американской ассоциации диабета – ADA (табл. 2).

Посттрансплантационный вновь начавшийся сахарный диабет – это диабет, соответствующий критериям ВОЗ и ADA, впервые развившийся после трансплантации почки.

Обоснование

- Шансы на излечение или улучшение состояния пациентов с NODAT могут быть повышены при раннем выявлении заболевания и вмешательстве.

- Раннее начало лечения NODAT может предотвратить осложнения диабета.

Таблица 2. Критерии для диагностики диабета

1. Fasting plasma glucose / уровень глюкозы в крови натощак > 126 mg/dL (7,0 mmol/L).

Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 hours* / натощак – означает отсутствие потребления калорий на протяжении по меньшей мере 8 часов*.

OR / ИЛИ

2. Symptoms of hyperglycemia and a casual plasma glucose / симптомы гипергликемии и уровень глюкозы в обычном анализе крови (не натощак) > 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal / обычный анализ крови – это анализ, взятый в любое время дня безотносительно времени последнего приема пищи.

The classic symptoms of hyperglycemia include polyuria, polydipsia and unexplained weight loss / классические симптомы гипергликемии включают в себя полиурию, полидипсию и необъяснимую потерю массы тела.

OR / ИЛИ

3. Two-hour plasma glucose / уровень глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) during an oral glucose tolerance test / в ходе перорального теста на толерантность к глюкозе.

The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water* / тест необходимо проводить согласно методике ВОЗ, используя введение глюкозы, содержащей эквивалент 75 г обезвоженной глюкозы, растворенной в воде.

Примечание: WHO – World Health Organization/ ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

* In the absence of unequivocal hyperglycemia, these criteria should be confirmed by repeat testing on a different day / в отсутствие неоспоримой гипергликемии эти критерии должны быть подтверждены повторным тестом в другой день.

• Заболеваемость NODAT достаточно высока, чтобы считать скрининг необходимым.

Уровень глюкозы в крови натощак, 2-часовой тест на толерантность к глюкозе (после введения 75 г глюкозы) и измерение Alc-гемоглобина (HbA1c), вероятно, являются подходящими скрининг-тестами для обнаружения NODAT у реципиентов.

Частота проведения скрининга на NODAT основывается на частоте выявления заболеваемости NODAT в разное время после трансплантации почки.

Количество зарегистрированных случаев зависит от используемых критериев диагностики диабета и типа применяемых иммуносупрессивных препаратов.

Однако число случаев NODAT является наибольшим в первые 3 месяца после трансплантации.

Совокупное число выявленных случаев NODAT к концу первого года составляет обычно 10–30% для взрослых, получающих циклоспорин или такролимус плюс кортикостероиды, и 3–13% для детей.

Высокая заболеваемость NODAT оправдывает частые скрининги в течение первого года после трансплантации.

Количество факторов риска увеличивает число случаев NODAT (табл. 3), и пациенты с одним из этих дополнительных рисков или более могут получить существенную пользу от более частого скрининга.

Поскольку такролимус, CsA, mTORi и кортикостероиды могут вызывать NODAT, разумно проводить скрининг на него после начала приема или значительного увеличения дозы одного из этих лекарственных препаратов.

Лечение острого отторжения высокими дозами кортикостероидов, например, является поводом для проведения скрининга на NODAT.

Такролимус и CsA могут вызвать NODAT, непосредственно уменьшив выработку инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Логично, что сокращение дозы или прекращение приема этих агентов потенциально может максимально быстро ограничить ущерб для β-клеток поджелудочной железы, хотя имеющиеся клинические данные неоднозначны.

Есть редкие свидетельства из описания отдельных случаев/серийных исследований, что NODAT может быть обратимым в результате сокращения, замены или прекращения приема CsA, такролимуса или кортикостероидов.

Существует небольшое количество данных о влиянии уменьшения дозировки кортикостероидов на течение NODAT.

Аналогичным образом, существует небольшое количество данных, если таковые вообще имеются, свидетельствующих, влечет ли отказ от приема mTORi обратное развитие NODAT.

Относительное влияние различных иммуносупрессоров на NODAT трудно оценить количественно, поскольку при клинических исследованиях использованы различные схемы лечения и дозы, а также различные критерии NODAT, что затрудняет сравнение.

Тем не менее, представляется, что риск появления NODAT при приеме такролимуса более высок, чем при назначении CsA.

Также ясно, что большие дозы кортикостероидов, используемых сразу после трансплантации

для лечения острого отторжения, являются факторами риска развития NODAT.

Влияние сиролимуса еще не изучено.

Некоторые обсервационные исследования показали, что использование сиролимуса было связано с увеличением числа NODAT.

Противоречивые результаты дали рандомизированные исследования.

Не существует доказательств того, что прием азатиоприна или мофетила микофенолата (ММФ) приводит к NODAT.

Риск развития NODAT из-за приема иммуносупрессивных препаратов, несомненно, выше у лиц с другими факторами риска, например, у афроамериканцев или лиц латиноамериканской этнической принадлежности, а также у лиц с ожирением и лиц преклонного возраста.

Таким образом, выбор иммуносупрессивных препаратов может быть произведен индивидуально с учетом рисков по NODAT, исходя из наличия других факторов риска у каждого пациента индивидуально.

Кроме того, риск NODAT следует рассматривать в свете наличия риска острого отторжения.

Действительно, возникновение острого отторжения и его лечение кортикостероидами являются факторами риска для NODAT.

К сожалению, трудно оценить относительные риски отторжения и NODAT у отдельных пациентов для определения оптимальной схемы иммуноподавляющих средств.

Практически при любом определении риска частота NODAT увеличивается при ожирении.

Обычно принадлежность человека к афроамериканской или латиноамериканской этнической группе устанавливается по заявлению самого человека.

Поскольку данные об афроамериканцах или лицах латиноамериканской этнической принадлежности исходят главным образом из США, не ясно, имеют ли такие лица аналогичные риски по NODAT, если этнические группы определены иным способом и в других странах.

Зрелый возраст является фактором риска, имеющим линейную зависимость с риском, но здесь нет четкого порога.

Инфицирование вирусом гепатита С определяется как присутствие антител к вирусу гепатита С во время трансплантации.

Ряд других факторов риска диабета не был тщательно изучен среди реципиентов, но мало оснований полагать, что они не станут такими факторами риска после трансплантации.

Эти факторы риска включают в себя следующие: наследственные заболевания (диабет типа 2), диабет во время беременности, нарушение уровня глюкозы в крови натощак, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия (высокие уровни триглицеридов и (или) низкий HDL-C).

Данные обсервационных исследований показали, что возникновение NODAT коррелирует с ухудшением результатов трансплантации, включая увеличение частоты утраты трансплантата, смертности пациента и ССЗ.

Вполне возможно, что некоторые из этих осложнений возникли в результате неочевидных факторов риска, которые являются общими для NODAT, и плохих результатов трансплантации.

Однако безусловно, что NODAT прямо и косвенно способствует ухудшению результатов.

Нелеченный диабет может повысить риск развития метаболических осложнений, в том числе гиперкалиемии и даже кетоацидоза.

Однако из обсервационных исследований нет доказательств, свидетельствующих о том, насколько часто эти осложнения возникают после NODAT.

Исследовательские рекомендации

В ходе будущих клинических исследований по иммуносупрессивным препаратам следует измерять уровни глюкозы в крови натощак, HbA1c и (или) толерантность к глюкозе и учитывать любые методы лечения диабета для определения влияния схемы лечения на частоту выявления NODAT.

15.2. Ведение пациента с NODAT либо с диабетом, выявленным при трансплантации

15.2.1. Если NODAT развивается, то необходимо рассмотреть вопрос об изменении режима приема иммуноподавляющих препаратов с целью обратного развития либо улучшения течения диабета, что необходимо сделать после взвешивания риска отторжения и других возможных неблагоприятных последствий (уровень не дифференцирован).

15.2.2. Рассматривайте в качестве нормального уровень HbA1c 7,0–7,5% и избегайте уровня HbA1c менее 6,0%, особенно если гипогликемические состояния нередки (уровень не дифференцирован).

Таблица 3. Факторы риска для NODAT

Predictor / предикторы	No. of subjects (range) / количество объектов (диапазон)	Association (No. of studies p<0,05) / корреляция (количество исследований, p < 0,05)	No. association (No. of studies) / количество корреляций (количество исследований)
Tacrolimus / такролимус	100 418 (386–28 941)	7	2
CsA	1066 (528–538)		2
Corticosteroids / кортикостероиды	2035 (386–589)	2	2
Sirolimus / сиролимус	22 525 (528–21 459)	2	2
Acute rejection / острое отторжение	1436 (386–528)	3	
Obesity / higher BMI / ожирение / высокий ИМТ	97 702 (386–28 942)	9	2
African American ethnicity / афроамериканцы	103 383 (528–28 942)	8	1
Hispanic ethnicity / латиноамериканцы (US)	15 787	1	
Older age / старшая возрастная группа	94 487 (386–28 942)	9	2
Male / мужчины	64 090 (386–28 942)		8
HLA mismatch / HLA-несовместимость	60 560 (522–28 942)	2	2
Deceased-donor kidney / почка от умершего донора	63 024 (386–28 942)	1	5
Hepatitis C	63 805 (386–21 459)	5	1
HCV risk (D+/R-)	28 942	1	
CMV risk (D+/R-)	386	–	1
Beta-blockers / бета-блокаторы	nd	–	–
Thiazide diuretics / тиазидные диуретики	nd	–	–
History / наличие в анамнезе		–	–
Type 2 diabetes in family / наследственные заболевания (диабет типа 2)	1060 (522–538)	1	1
Gestational diabetes / диабет во время беременности	nd	–	–
Impaired fasting glucose / повышенный уровень глюкозы в крови натощак	nd	–	–
Impaired glucose tolerance / нарушение в пробе на толерантность к глюкозе	nd	–	–
HDL-C <40 mg/dL	nd	–	–
Triglycerides > 150 mg/dL	1811	1	–

Примечание: BMI – body mass index / ИМТ – индекс массы тела; CsA – cyclosporine A; CMV – cytomegalovirus; D – transplant donor; HCV – hepatitis C virus; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; HLA – human leukocyte antigen; nd – no data; NODAT – new-onset diabetes after transplantation; R – transplant recipient; CVD – cardiovascular disease; HbA1c – hemoglobin A1c.

NODAT was variously defined in studies identifying risk factors and having a sample size at least 100 / NODAT был по-разному определен в исследованиях по выявлению факторов риска и имевших типичный размер выборки минимум 100 человек.

To convert / для перевода HDL-C mg / dL to / в mmol/L multiply by / нужно умножить на 0,02586;
to convert / для перевода triglycerides mg/dL to / в mmol/L multiply by / нужно умножить на 0,01129.

15.2.3. Мы предлагаем для пациентов с диабетом использовать аспирин (65–100 мг/сут) для первичной профилактики ССЗ, основываясь на предпочтениях пациента и соблюдая баланс

между риском ишемических расстройств и риском кровотечений (2D).

Вводная информация

Лечение диабета, который уже присутствует на момент трансплантации, может быть затруднено из-за развития полинейропатии и других осложнений давно текущего диабета, что может сделать жесткий контроль глюкозы в крови труднодостижимым.

По этой причине рекомендуется избегать использования интенсивной терапии, ориентированной на уровень HbA_{1c} менее 6,0%.

Тем не менее, осложнения давно развившегося диабета, которые затрудняют его лечение, менее вероятно присутствуют у NODAT-пациентов, и не ясно, можно ли NODAT безопасно и эффективно лечить в узком диапазоне низких показателей глюкозы в крови и ориентиров по HbA_{1c}.

Обоснование

- Выгоды и ущерб от изменения режима иммуноподавляющей терапии в ответ на развитие NODAT ясны не до конца.

Среди популяции диабетиков в целом нет достаточных оснований за или против ориентации на конкретный уровень HbA_{1c} для снижения частоты ССЗ; однако последние данные указывают на то, что смертность среди пациентов с диабетом 2-го типа может возрасти при установке ориентира по HbA_{1c} на уровнях ниже 6,0%.

- У реципиентов, у которых для снижения риска развития ССЗ предпринимаются попытки снизить уровни HbA_{1c}, в результате может возникнуть больше осложнений, чем среди популяции диабетиков в целом.

- Рандомизированные исследования среди общей популяции в целом свидетельствуют о том, что профилактика аспирином может предотвратить ССЗ у пациентов с диабетом.

Не проведены исследования для изучения, приводит ли изменение режимов иммуносупрессивной терапии к возврату или снижению числа случаев NODAT.

Имеются (очень редкие) неконтролируемые отчеты об исследованиях о воздействии изменений режима приема иммуносупрессивных препаратов после развития NODAT.

Учитывая корреляцию NODAT с CsA, такролимусом, mTORi и кортикостероидами, является убедительным то, что уменьшение или отказ от приема этих иммуноподавляющих медикаментов могут привести к обратному развитию или улучшить течение NODAT.

Изменения в режимах приема иммуноподавляющих медикаментов, которые могут привести к обратному развитию или улучшить течение NODAT, включают в себя следующее:

- 1) уменьшение дозы такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- 2) прекращение приема такролимуса, CsA или кортикостероидов;
- 3) замена такролимуса на CsA, ММФ или азатиоприн;
- 4) замена CsA на ММФ или азатиоприн.

Мы не смогли найти опубликованных отчетов о том, что уменьшение доз или прекращение приема mTORi приводит к обратному развитию или улучшению течения NODAT.

Оптимальный гликемический режим контроля для предотвращения осложнений микрососудистых ССЗ был определен в ряде практических руководств для популяции в целом.

Последние систематические обзоры этих практических руководств привели к выводу о том, что ориентиром в гликемическом контроле должны быть минимально возможные уровни, чтобы избежать ненужных рисков неблагоприятных последствий.

Эти авторы пришли к выводу, что уровень HbA_{1c} ниже 7% является разумной целью для многих, но не для всех пациентов в популяции диабетиков.

Хотя по популяции диабетиков в целом существуют доказательства того, что строгий гликемический контроль уменьшает число осложнений микрососудистых ССЗ, имеется меньшее число доказательств того, что гликемический контроль уменьшает частоту самих ССЗ.

Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) и Исследование по контролю за диабетом и его осложнениями сообщили о незначительной тенденции к снижению числа случаев ССЗ при более низком уровне HbA_{1c}.

Долгосрочный мониторинг в этом исследовании говорит о том, что интенсивная терапия инсулином способствовала сокращению числа ССЗ.

Аналогичным образом, 10-летний мониторинг исследования UKPDS показал, что в группах пациентов, получавших препараты сульфонилмочевин-инсулин и интенсивную терапию метформином (по сравнению с обычным лечением), число инфарктов миокарда снизилось.

В последнее время в группе больных с контролем уровня глюкозы в Исследовании действия по контролю сердечно-сосудистых рисков при диабете (ACCORD) было зарегистрировано повы-

шение летальности, в связи с чем исследование было прекращено раньше времени.

В ACCORD вовлечен 10 251 взрослый пациент с давно текущим диабетом 2-го типа (в среднем 10 лет) и либо с ССЗ, либо с 2 факторами риска ССЗ или более; эти больные случайным образом были распределены в группы с ориентиром на уровень HbA1c 6,0% vs. группы со стандартным режимом лечения с ориентиром по HbA1c 7,0–7,9%.

Половина участников в группе интенсивной терапии достигли уровня HbA1c ниже 6,4%, а другая половина в группе стандартного режима лечения – уровня HbA1c ниже 7,5%.

Наблюдательный совет по безопасности приостановил это исследование на 18 месяцев ранее запланированного срока из-за более высокой смертности в группе, ориентированной на более низкие уровни HbA1c.

В группе интенсивного лечения умерли 257 пациентов по сравнению с 203 больными в группе стандартного режима лечения.

Это разница составила 54 умерших пациента, или 3 человека на 1000 участников исследования в год, за почти 4 года лечения в среднем.

В обеих группах – интенсивной и стандартной терапии – в ACCORD врачи могли использовать все основные классы доступных антидиабетических препаратов.

Интенсивный анализ не определил очевидных причин роста смертности, и не было никаких оснований полагать, что ответственность можно было возложить на какой-либо конкретный препарат или их сочетание.

Аналогичным образом, Контролируемое исследование по диабету и заболеваниям сосудов (ADVANCE) не смогло продемонстрировать, что более интенсивный гликемический контроль по сравнению со стандартной практикой сокращает частоту проявлений ССЗ.

Исследование ADVANCE достигло медианного значения HbA1c в группе интенсивной терапии на уровне 6,3% по сравнению с 7,0% в группе стандартной терапии.

Результаты исследований ACCORD и ADVANCE не подходят для лечения пациентов, страдающих диабетом типа 1, больных диабетом типа 2 со свежим диагнозом или тех, чьи сердечно-сосудистые риски отличаются от участников исследований ACCORD и ADVANCE.

В частности, результаты не могут быть применены для лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) или реципиентов почки.

Тем не менее, результаты исследований ACCORD и ADVANCE серьезно ставят под сомнение целесообразность рекомендаций по стремлению к низким уровням HbA1c для уменьшения риска ССЗ.

Для определения оптимальной стратегии лечения диабета могут помочь дополнительные исследования среди популяции диабетиков в целом.

При лечении диабетиков – реципиентов почки, особенно если причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности был диабет, эти пациенты часто имеют трудноконтролируемый диабет с тяжелой полинейропатией, приводящей к гастропарезу, и нечувствительностью к надвигающейся гипогликемии.

В исследованиях, сравнивавших интенсивный контроль уровня глюкозы с обычным лечением среди 99 реципиентов, частота случаев острой гипогликемии была значительно выше в группах с интенсивным контролем уровня глюкозы.

Таким образом, у многих реципиентов почечного трансплантата может быть затруднительно достичь уровня HbA1c менее 7,0% без неоправданных рисков и осложнений.

Кроме того, некоторые лекарственные препараты, используемые для лечения диабета, возможно, требуют сокращения доз или следует избегать их использования у пациентов с нарушенной функцией почек (табл. 4).

Больные, страдающие трудноконтролируемым диабетом типа 1, могут рассматриваться как кандидаты на трансплантацию поджелудочной железы.

Никогда не проводились рандомизированные исследования, сравнивающие трансплантацию поджелудочной железы с трансплантацией почки, но почти нет сомнений в том, что успешная трансплантация поджелудочной железы может улучшить качество жизни пациентов с трудноконтролируемым диабетом.

Неизвестно, снижает ли трансплантация поджелудочной железы риск ССЗ.

У реципиентов почки от живых доноров, которые уже принимают иммуносупрессивные препараты, наиболее эффективно проводить трансплантацию поджелудочной железы либо одновременно с трансплантацией почки, либо после нее.

Трансплантация островковых клеток по-прежнему является экспериментальным методом, и долгосрочное выживание островковых клеток еще не достигнуто.

Таблица 4. Фармакологическое ведение диабета у реципиентов почечного трансплантата

Class / класс	Drug / препарат	Dose adjustment / коррекция дозы	Drug-drug interactions / взаимодействие с другими препаратами
First-generation Sulfonylureas / препараты сульфонилмочевины первого поколения	Acetohexamide / ацетогексамид	Avoid / не рекомендуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Chlorpropamide / хлорпропамид	450% if GFR 50–70 mL/min/1,73 m ² / при СКФ 50–70 мл/мин/1,73 м ² снизить на 50% Avoid if GFR < 50 mL/min/1,73 m ² / при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Tolazamide / толазамид	Avoid / не рекомендуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Tolbutamide / толбутамид	Use with caution / использовать с осторожностью	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
Second-generation sulfonylureas / препараты сульфонилмочевины второго поколения	Glipizide / глипизид	No dose adjustment / коррекция дозы не требуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Gliclazide / гликлазид	No dose adjustment / коррекция дозы не требуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Glyburide (Glibenclamide) ^a / глибенкламид	Avoid if GFR < 50 mL/min/1,73 m ² / при СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Glimepiride / глимепирид	Start at 1 mg/day / начинать с 1 мг/сут	↑ CsA levels / повышает уровень CsA
	Gliquidone ^b / гликвидон	No dose adjustment / коррекция дозы не требуется	—
	Glisentide ^b / глизентид	Avoid if advanced CKD / при выраженных проявлениях ХБП не рекомендуется	—
Alpha-glucosidase inhibitors / ингибиторы альфа-глюкозидазы	Acarbose / акарбоза	Avoid if Scr > 177 μmol/L (2 mg/dL) / при уровне креатинина в крови > 177 мкмоль/л не рекомендуется	—
	Miglitol / миглитол	Avoid if GFR 25 mL/min/1,73 m ² / при СКФ < 25 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется	—
Biguanides / бигуаниды	Phenformin / фенформин	Contraindicated (522) / противопоказан	—
	Metformin / метформин	Contraindicated if Scr > 133 μmol/L (1,5 mg/dL) men, > 124 μmol/L (1,4 mg/dL) women / при уровне креатинина в крови 133 мкмоль/л и выше у мужчин, 124 мкмоль/л и выше у женщин противопоказан	—
Meglitinides / меглитиниды	Repaglinide / репаглинид	Start 0,5 mg with meals if GFR < 40 mL/min/1,73 m ² and titrate carefully / при СКФ < 40 мл/мин/1,73 м ² начать с 0,5 мг во время еды и осторожно титровать	↑ Repaglinide levels with CsA / уровень репаглинида повышается при приеме CsA
	Nateglinide / натеглинид	Use with caution if advanced CKD / при выраженных проявлениях ХБП использовать с осторожностью	—
Thiazolidinediones ^c / тиазолидиндионы	Pioglitazone / пиоглитазон	No dose adjustment / коррекция дозы не требуется	—
	Rosiglitazone / розиглитазон	No dose adjustment / коррекция дозы не требуется	—
Incretin mimetic / инкретиномиметики	Exenatide / экзенатид	Avoid if GFR < 30 mL/min/1,73 m ² / при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется	—
Amylin analog / аналоги амилина	Pramlintide / прамлинтид	No dose adjustment if GFR > 20 mL/min/1,73 m ² / при СКФ > 20 мл/мин/1,73 м ² коррекция дозы не требуется	—
	Sitagliptin / ситаглиптин	150% if GFR 30–50 mL/min/1,73 m ² / при СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м ² снизить на 50%	—
DDP-4 inhibitor / ингибиторы ДПД-4		175% if GFR < 30 mL/min/1,73 m ² / при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² снизить на 75%	—
	Vildagliptin / вилдаглиптин	Avoid if advanced CKD on hemodialysis / избегать при выраженных проявлениях ХБП или гемодиализе	—

Примечание: CKD – chronic kidney disease / ХБП – хроническая болезнь почек; CsA – cyclosporine A; DDP-4 – dipeptidyl peptidase-4 / ДППД-4 – дипептидилпептидаза-4; GFR – glomerular filtration rate / СКФ – скорость клубочковой фильтрации; KTRs – kidney transplant recipients; Scr – serum creatinine – креатинин сыворотки.

^a Glibenclamide is the same compound as glyburide / глибенкламид имеет такой же состав, как и глибурид.

^b Gliquidone and glisentide are not currently available in the United States / гликвидон и глизентид в настоящее время недоступны в США.

^c Thiazolidinediones may cause fluid retention / тиазолидиндион может вызывать задержку жидкости.

Кроме того, необходимые многочисленные инфузии островковых клеток могут вызвать сенсibilизацию реципиента к множеству антигенов гистосовместимости, что может затруднить поиск совместимых солидных органов для трансплантации, когда появляется такая необходимость.

Доказательства того, что у пациентов, больных диабетом, но без ССЗ, преимущества от приема аспирина (например, предотвращение ССЗ) перевешивают вред (например, кровотечения), но не для известных ССЗ, не являются достаточно убедительными.

Таким образом, хотя некоторые практические руководства для населения в целом предлагают использовать аспирин для первичной профилактики среди всех пациентов с диабетом, это рекомендуют не все.

Например, ADA в настоящее время советует следующее:

- использование терапии аспирином (75–162 мг/сут) в качестве стратегии первичной профилактики у лиц, имеющих диабет типа 1 или 2, при увеличении риска развития ССЗ, включая пациентов старше 40 лет, или не имеющих дополнительных факторов риска (наследственная предрасположенность к ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия) (С);
- использование терапии аспирином (75–162 мг/сут) в качестве стратегии вторичной профилактики у больных диабетом с наследственной предрасположенностью к ССЗ (А);
- терапию аспирином не следует рекомендовать для людей моложе 30 лет из-за отсутствия доказательств пользы, она противопоказана пациентам в возрасте до 21 года из-за риска синдрома Рея (Е).

Здесь А обозначает «точные доказательства из качественно проведенных, обобщенных, рандо-

мизированных клинических испытаний, которые должным образом авторизованы...»; С – «дополнительные, вспомогательные доказательства из плохо контролируемых или неконтролируемых исследований...»; Е – «консенсусное мнение экспертов или клинический опыт...».

Недавно проведенное исследование среди пациентов с диабетом типа 2 и заболеваниями периферических сосудов показало, что профилактика аспирином не влияет на частоту развития ССЗ.

Еще одно небольшое исследование по использованию аспирина в низких дозах для первичной профилактики атеросклеротических заболеваний среди японских больных, страдающих диабетом типа 2, не смогло явно установить пользу от приема аспирина.

Результаты этих тестов вызывают сомнения по целесообразности использования аспирина у пациентов с диабетом для предотвращения первых проявлений ССЗ.

Таким образом, не ясно, перевешивает ли польза ущерб от использования аспирина среди реципиентов с диабетом.

Результаты других проводимых исследований по профилактике аспирином среди населения в целом могут помочь уточнить как выгоды, так и ущерб от использования аспирина для первичной профилактики у больных диабетом.

Научно-исследовательские рекомендации

- Необходимо проводить рандомизированные клинические исследования для изучения эффективности профилактического лечения аспирином среди реципиентов с диабетом и без диабета.