

СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ В НЕФРОЛОГИИ

Сосудистые препараты, используемые в нефрологии, представлены следующими средствами: гипотензивными (ИАПФ, БРА, БКК, ББ и др.), антитромботическими, периферическими вазодилататорами, а также ангиопротекторами. Особый интерес в связи с неоднозначностью мнений и национальных предпочтений представляют антитромботические препараты и периферические вазодилататоры. Практические рекомендации KDIGO с точки зрения доказательной медицины рассматривают целесообразность использования только антитромботических препаратов — антикоагулянтов и антиагрегантов при различных нефрологических нозологиях. Протоколы лечения, утвержденные МЗ Украины, Белоруссии, России, кроме антитромботических препаратов, предусматривают также назначение периферических вазодилататоров.

Практические рекомендации KDIGO (гломерулонефрит, 2012)

— Риск тромбообразования возрастает при снижении уровня сывороточного альбумина ниже 2,5 г/дл (25 г/л). Усугубляют опасность: иммобилизация, отеки, ожирение, злокачественные опухоли, сопутствующая патология, предстоящие оперативные вмешательства.

— Профилактические низкие дозы антикоагулянтов (например, гепарин 5000 ЕД подкожно два раза в день) являются распространенной практикой в период повышенного риска. Полная доза антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин или варфарин) является обязательной при наличии артериального или венозного тромбоза или эмболии легочной артерии. Следует также учитывать, что если уровень сывороточного альбумина снижается менее 2,0–2,5 г/дл (20–25 г/л) при наличии одного или более факторов: протеинурия > 1 г/сутки, индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м², генетическая предрасположенность, застойная сердечная недостаточность и др., необходимо проводить профилактику.

Практические рекомендации KDIGO (гломерулонефрит, 2012)

Раздел 7. Идиопатическая мембранозная нефропатия (ИМН)

7.9. Профилактика антикоагулянтами при ИМН.

— Мы предлагаем пациентам с нефротическим синдромом (НС) и ИМН, значительным сниже-

нием альбуминемии (< 25 г/л) и дополнительным риском тромбоза рассмотреть целесообразность профилактической антикоагулянтной терапии с назначением варфарина перорально (2С) [6].

Раздел 10. Иммуноглобулин-А-нефропатия (IgAN)

10.5.2. Антитромбоцитарные препараты.

10.5.2.1. Мы предлагаем не использовать анти-тромбоцитарные препараты для лечения IgAN (2С).

Раздел 12. Люпус-нефрит

12.10. СКВ и тромботическая микроангиопатия.

12.11.7. Мы предлагаем назначение низкой дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода (2С).

Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете, 2013 (ADA, 2013)

— Антиагреганты.

— Рассматривайте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве первичной профилактики у пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск > 10 %). Это назначение рекомендуется большинству мужчин в возрасте > 50 лет и женщинам в возрасте > 60 лет, имеющим по крайней мере один дополнительный основной фактор риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия) (С).

— Аспирин не следует рекомендовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с сахарным диабетом с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск ССЗ < 5 %, например, у мужчин в возрасте < 50 лет и женщин в возрасте < 60 лет без серьезных дополнительных факторов риска ССЗ), так как потенциальные негативные последствия от кровотечения, вероятно, не могут компенсировать потенциальные выгоды (С).

— У пациентов этих возрастных групп с несколькими другими факторами риска (например, 10-летний риск 5–10 %) требуется (индивидуальная) клиническая оценка (Е).

— Используйте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве вторичной стратегии профилактики у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с анамнезом ССЗ (А).

— При лечении пациентов с ССЗ и документально подтвержденной аллергией на аспирин следует использовать клопидогрель (75 мг/сут) (В).

— Комбинированная терапия аспирином (75–162 мг/сут) и клопидогрелем (75 мг/сут) в течение года оправдана после острого коронарного синдрома (В) [3].

Практические рекомендации KDIGO (ОПП, 2012)

Раздел 5. Использование диализа для лечения ОПП

5.3.1.1. Мы рекомендуем использовать антикоагулянтную терапию в течение почечно-заместительной терапии (ПЗТ) при ОПП в случае отсутствия повышенного риска кровотечения или нарушения коагуляции и прекращения такой терапии (1В).

5.3.2.1. Для обеспечения антикоагуляции при интермиттирующем методе ПЗТ мы рекомендуем использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, а не другие антикоагулянты (1С).

5.3.2.2. Для обеспечения антикоагуляции при длительной ПЗТ мы рекомендуем использовать цитратную антикоагуляцию, а не гепарин для пациентов, которые не имеют противопоказаний к цитрату (1С).

5.3.4. У пациента с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией все гепарины должны быть отменены, и мы рекомендуем использовать прямые ингибиторы тромбина (аргатробан) или ингибиторы Ха-фактора (данапароид или фондапаринукс), а не другие, и не отказываться от антикоагуляции во время ПЗТ (1А) [5].

МОЗ України Наказ № 436 від 31.08.2004 р. Протокол лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом Протокол лікування дітей з нефротичним синдромом

4.8. Патогенетичне лікування. До «агресивних» методів, що грубо порушують гомеостатичні процеси і призначаються на етапі вираженої активності патологічного процесу (в першу чергу при НС, швидкопрогресуючому ГН), відносять ГКС, цитостатичні й альтернативні препарати, плазмаферез та гепарин. Більш м'яка, «зберігаюча», нефропротекторна дія притаманна препаратам, що впливають на неімунні фактори прогресування ГН — ІАПФ, антиагрегантам, БРА, БКК та ін.

4.8.6. Дезагреганти та ангіопротектори

— Для покращення ниркового кровотоку і попередження тромбоутворення використовуються дипіридамо́л (курантил), пентоксифілін (латрен), тиклопідин, клопидогрель протягом 1–6 місяців.

4.8.7. Антикоагулянти

— Рекомендуються при високому ризику тромбоутворення (НС чи змішаний варіант ГН, швидкопрогресуючий ГН), ГНН. Застосовуються препарати прямої дії: гепарин, НМГ, тиклопідин.

5. Медикаментозне лікування

5.1.2. ГН із ІСС та нефритичним синдромом: антикоагулянти прямої дії чи антиагреганти 4–6 тижнів (при високій активності процесу).

5.1.7. ШПГН

— 4-компонентна схема: преднізолон + хлорбутин + гепарин 150–200 ОД/кг/добу 4–6 тижнів + курантил 2–5 мг/кг/добу 1–3 місяця.

5.1.4. Дипіридамо́л 10–15 мг/кг/добу (проба 3–5 мг/кг/добу перші 3 дні, в подальшому добова доза не перевищує 200–400 мг) (1–3 місяця).

— Гепарин п/к 100–300 ОД/кг/добу в 4 рази — до подовження часу згортання в 2 рази, призначення та відміна препарату поступово, зі зміною дози на 15–25 % за добу (3–6 тижнів).

— Тиклопідин 6–8–10 мг/кг/добу (4–8 тижнів). [9].

МОЗ України Наказ № 627 від 3.11.2008 р. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом

6. Лікування інтерстиціального нефриту. Препаратами вибору є ІАПФ, БРА (А), цитостатики (В), антитромбоцитарні препарати (С).

6.4. Антитромбоцитарний препарат (аспирин, тиклопідин, клопидогрель). Тривалість прийому — до стійкої ліквідації протеїнурії [10].

МОЗ України Наказ № 365 від 20.07.2005 р. Про затвердження протоколу лікування дітей із хронічною нирковою недостатністю

5.2.6. Відновлення реологічних властивостей крові:

- аспирин 75–100 мг/добу;
- клопидогрель 1 мг/кг/добу;
- тиклопідин 2–3 мг/кг/добу [8].

Министерство здравоохранения Республики Беларусь Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с нефрологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях от 22.09.2011 р. № 920

— ИМС: антиагреганты внутрь не менее 1 месяца: дипиридамо́л 75–200 мг в сутки или пентоксифиллин 300–600 мг в сутки.

— Тромботическая микроангиопатия и/или антифосфолипидный синдром — антикоагулянты: варфарин внутрь под контролем МНО не выше 3 и/или ацетилсалициловая кислота внутрь 75–150 мг в сутки.

— Хронический нефритический синдром (N03), нефротический синдром (N04), ХПН (N18), рецидивирующая и установленная гематурия (N02), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (N11, N8, N11.9), диабетическая нефропатия (E10.2, 11.2), амилоидоз (E85), сморщенная почка неуточненная (N26), маленькая почка по неизвестной причине (N027) [7].

Недостатками антиагрегантов и антикоагулянтов являются:

— Дипиридамол (курантил, персантин) — нет убедительных доказательств целесообразности применения, за исключением использования в сочетании с аспирином в качестве «стент-препарата», плохо переносится в действующих (200–400 мг) дозах, может вызывать синдром обкрадывания.

— Тиклопидин (тиклид), клопидогрель (плавикс) — отсроченное начало действия (> 24 часов), риск развития нейтропении, высокая стоимость лечения.

— Блокаторы P_2 / U рецепторов — высокая стоимость лечения, доказана эффективность только короткого курса внутривенной терапии.

— Нефракционированный гепарин — значительное количество геморрагических осложнений, относительно частое развитие тромбоцитопении, высокий риск развития остеопороза при длительном применении.

Лабораторный контроль

— Прямые антикоагулянты — АЧТВ, тромбиновое время; *время свертывания крови*.

— Непрямые антикоагулянты — международное нормализованное отношение (МНО); *протромбиновый индекс*.

— Антиагреганты — показатели индуцированной агрегации тромбоцитов; *время кровотечения*.

Терапия кровотечений, вызванных приемом антикоагулянтов и антиагрегантов

— Применение непрямым антикоагулянтов — плазма, витамин K_1 (конакион) — 10–50 мг в/в, витамин K_3 (викасол) 10–30 мг в/м.

— Применение гепарина — протамина-сульфат из приблизительного расчета 1 мг на 100 ЕД гепарина (50–150 мг в/в медленно струйно или капельно).

— Применение антиагрегантов — при наличии сильного кровотечения показана трансфузия тромбоцитомассы.

Интересным направлением является использование ангиопротекторов в нефрологической практике. В свете современных представлений дисфункция эндотелия сосудов является ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве форм ССЗ. Устранение парадоксальной вазоконстрикции, улучшение доступности эндогенного NO за счет стимуляции NO-синтазы оказывается возможным на сегодняшний день благодаря использованию в клинической практи-

ке L-аргинина. На отечественном фармацевтическом рынке L-аргинин представлен препаратом Тивортин — раствором для инфузий и раствором для перорального применения. Тивортин обладает антигипоксической, мембраностабилизирующей, цитопротекторной активностью, что делает вполне целесообразным его применение в нефрологической практике.

Показаниями к назначению Тивортина являются: заболевания сердечно-сосудистой системы — в комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, атеросклероз сосудов сердца и периферических сосудов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, состояние после перенесенного острого инфаркта миокарда, миокардиопатия, диабетическая ангиопатия; заболевания нервной системы — атеросклероз сосудов головного мозга, состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; заболевания дыхательной системы — хронические обструктивные заболевания легких, интерстициальная пневмония, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая постэмболическая легочная гипертензия.

Парентерально раствор для инфузий Тивортина вводится на протяжении 5–7 дней 100–200 мл в сутки. Длительность курса лечения Тивортином — раствором для перорального применения составляет от 8 до 15 дней. Назначают раствор во время еды по 5 мл 3–8 раз в сутки [1, 2, 11].

Классификация

Антитромбоцитарные препараты

Препараты, тормозящие адгезию

Препараты, тормозящие агрегацию

— Ингибиторы циклооксигеназы (аспирин, сульфинпиразон)

— Ингибиторы тромбоксансинтазы (дазоксiben, пирмагрель)

— «Двойные» антагонисты тромбоксана A₂ (ридогрель)

— Блокаторы гликопротеидных комплексов P_2 / U (абциксимаб, тирофибан, эписифатид)

— Модуляторы системы аденилатциклаза/цАМФ (дипиридамол)

— Препараты с иным механизмом действия (тиклопидин, клопидогрель)

Антикоагулянты

Прямого действия

Зависимые от АТ III

— Нефракционированный гепарин

— Фракционированные гепарины

Независимые от АТ III

— Гирудин и гирудиноподобные (бивалирудин, гируген)

— Олигопептиды (аргатробан, иногатран, ново-стан, эфегартан)

Непрямого действия

- Производные кумарина (варварин)
- Производные индандиона (фениндион)

Список литературы

1. Коноплева Л.Ф., Кушнир Л.В. Оценка эффективности применения L-аргинина при легочной артериальной гипертензии различного генеза / Л.Ф. Кушнир, Л.В. Коноплева // Український медичний часопис. — 2013. — № 1. — С. 115-119.
2. Bai Y., Sun L., Yang T. et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — Vol. 89(1). — P. 77-84.
3. http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full.
4. <http://www.theisn.org/education/education-by-topic/general-nephrology/protocols-in-pediatric-nephrology/itemid-664>
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Inter. — 2012. — Suppl. — 2. — 1-138.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // Kidney Inter. — 2012. — Suppl. — 2. — 139-274.
7. Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.09.2011 г. № 920. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с нефрологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях.
8. Про затвердження протоколів лікування дітей за спеціальністю «дитяча нефрологія» від 20.07.2005 р. № 365. Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю.
9. Про затвердження клінічних протоколів лікування дітей зі спеціальності «дитяча нефрологія» від 31.08.2004 р. № 436. Протокол лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом. Протокол лікування дітей з нефротичним синдромом.
10. Про затвердження «Протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом» від 3.11.2008 р. № 627.
11. Инструкция к назначению препарата Тивортин.

Получено 23.04.13

Підготувала С.В. КУШНИРЕНКО
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика, г. Киев □