

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ САКАБУТРИЛ / ВАЛСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ



Турсунова Лайло Дильшатовна, Жаббаров Озимбай Отахонович  
Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### ДИАБЕТИК ЭТИОЛОГИЯЛИ СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БОР БЕМОРЛАРДА САКАБУТРИЛ / ВАЛСАРТАННИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Турсунова Лайло Дильшатовна, Жаббаров Озимбай Отахонович  
Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### ESTIMATION OF SAKABUTRIL / VALSARTAN EFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH DIABETIC ETIOLOGY

Tursunova Laylo Dilshatovna, Jabbarov Ozimbay Otakhonovich  
Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [sheyla\\_86@mail.ru](mailto:sheyla_86@mail.ru)

**Резюме.** Мақолада сурункали буйрак касаллиги бор беморларда буйраklarнинг экскретор ва филтрацион функцияси бузилиши, ҳамда липид алмашинуви ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ушбу беморларда сакубитрил/валсартан комбинациясининг буйраklar функционал ҳолатига таъсири кўрсатилган. Беморлар икки гуруҳга ажратилди. Биринчи гуруҳ беморлар даволаш давомида сакубитрил/валсартан 200 мг/сутка, иккинчи гуруҳдагилар эса валсартан 160 мг/сутка миқдорда қабул қилган. Буйраklar ва юрак функционал ҳолати клиник-лаборатор кўрсаткичларга асосан баҳоланди. Даволашнинг 30-куни ушбу кўрсаткичларнинг контроли ўтказилди. Ушбу комбинациянинг баъзи биокимёвий кўрсаткичлар, қон липид спектри ва буйраklar функциясига ижобий таъсири қайд этилди.

**Калит сўзлар:** сурункали буйрак касаллиги, қандли диабет, диабетик нефропатия, коптокчалар филтрацияси тезлиги, натрийуретик пептид.

**Abstract:** The article presents data on disturbances of the excretory and filtration functions of the kidneys, as well as lipid metabolism in patients with chronic kidney disease. The experience of the clinical use of sacubitril / valsartan in patients of this category is presented in order to study their functional state of the kidneys. The patients were divided into two groups. The first group of patients during the treatment took sacubitril / valsartan 200 mg / day, the second group valsartan 160 mg / day. The functional state of the kidneys and heart was assessed on the basis of clinical and laboratory parameters. On the 30th day of treatment, these parameters were monitored. The positive effect of this combination on some biochemical parameters, blood lipid spectrum and renal function was noted.

**Key words:** chronic kidney disease, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate, natriuretic peptide.

**Введение:** В 2002 г. Национальный почечный фонд США (National Kidney Foundation) с целью унификации подходов к диагностике и лечению заболеваний почек предложил называть хронической болезнью почек (ХБП) структурные и функциональные изменения почек длительностью 3 мес и более независимо от того, какие заболевания к ним привели [15]. К ХБП относится и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся на протяжении 3 мес и более, даже если нет других маркеров повреждения почек [13]. Прин-

ципальным отличием понятия хронической болезни почек от хронической почечной недостаточности является включение в эту категорию пациентов, в том числе и с нормальным функциональным состоянием почек. Концепция получила быстрое признание в мире [5].

Распространенность ХБП в Румынии (обследовано 60 969 человек в возрасте 18 лет и старше) составляет 7% [8], в США среди населения в возрасте 20 лет и старше — 12% [14]; приводятся и более высокие цифры, в частности по США, что в значительной степени зависит от ме-

тодики оценки [16]. В целом вероятно, около 10% взрослого населения мира имеет ХБП. У больных с артериальной гипертензией распространенность ХБП существенно выше и составляет 27,5% [11]. ХБП встречается в разных возрастных группах, при этом частота закономерно увеличивается с возрастом. Так, в США среди населения в возрасте старше 65 лет частота только III стадии ХБП (СКФ 30-59 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>) составляет 36,1%; при этом 38,6% из них имеют уровень креатинина сыворотки и менее 1,2 мг/дл (<106 мкмоль/л) [12], что подтверждает мнение о необходимости ориентироваться не на уровень креатинина сыворотки, а на СКФ [9].

Ведущими причинами терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, являются сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулонефрит [10].

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) [1,2].

По данным литературы, самым ранним лабораторным маркером почечной дисфункции является гиперфильтрация, т.е. увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Она развивается в первые месяцы от начала СД и может сохраняться в течение нескольких лет. В последующие годы при сохраняющейся гипергликемии начинается структурная перестройка почек: утолщается базальная мембрана клубочков (БМК), увеличивается объем мезангия. Научные исследования показали, что первые изменения мезангия появляются в зоне рукоятки клубочка, где формируется максимальный градиент внутриклубочкового гидростатического давления [6]. Вследствие этого нарушается целостность БМК и появляется микроальбуминурия (МАУ) — первый лабораторный маркер диабетической нефропатии. В дальнейшем накопление выраженных структурных изменений приводит к формированию диффузного гломерулосклероза, который, как правило, сопровождается развитием протеинурии и снижением СКФ. На завершающей стадии структурных изменений формируется узелковый гломерулосклероз, клиническим эквивалентом которого является сниженная СКФ, азотемия [7].

СКФ принимает прогрессирующее течение через 4-5 лет от дебюта хронического заболевания почек (ХЗП) с темпами снижения СКФ до 5,9-6,2 мл/мин/год. В течение первых 3 лет темпы снижения СКФ остаются достоверно более низкими (СКФ 2,8-3,4 мл/мин/год,  $p < 0,05$ ). У больных с ХБП установлены прямые корреляции между показателями канальцевых дисфункций и основными параметрами прогрессирования заболевания

— СКФ, суточной протеинурией, уровнем креатинина сыворотки. По данным корреляционного анализа выявлена высокая обратная степень корреляции между креатинином и общим белком ( $p < 0,05$ ), мочевиной и общим белком; а также креатинином, мочевиной и альбумином сыворотки крови [3].

Диабетическая нефропатия развивается под действием огромного ряда причин. Но из всего многообразия механизмов развития ДН наиболее изученными и доказанными являются: метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамические (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, почечная артериальная гипертензия).

По данным литературы и многочисленных исследований было выявлено, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении микроальбуминурии. В последние годы для достижения таких же результатов, в экспериментальных исследованиях также применялись и натрийуретические пептиды. Они играют немаловажную роль на ответ активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Натрийуретические пептиды — физиологические антагонисты ангиотензина II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса. Помимо этого, предсердный натрийуретический пептид (ПНП) усиливает проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки) и уменьшают тонус симпатической нервной системы (влияние на постнагрузку). Основным стимулом к повышенной секреции ПНП является объемная перегрузка предсердий и повышение напряжения миокарда.

В ряду новых препаратов, активно разрабатываемых фармацевтическими компаниями влияющий на почки посредством нормализации сердечной деятельности является комбинированный препарат сакубитрил/валсартан (юпердио). Применение этого препарата позиционируется с усилением натрийуреза с последующим умеренным снижением артериального давления последствием влияния на натрийуретический пептид и ренин-ангиотензин альдостероновую систему. В норме Предсердный натрийуретический пептид связывается со специфическим набором рецепторов: А, В и С (рецепторы ПНП). А- и В-рецепторы ответственны за основные действия гормона, а С-рецепторы находятся внутри клеток, где, связываясь с ПНП снижают его эффект. Присоединение

агониста к данным рецепторам вызывает снижение объема циркулирующей крови и системного артериального давления. При этом наблюдается активация липолиза и снижение реабсорбции натрия в почечных канальцах. Эффект предсердного натрийуретического пептида противоположен действию на организм ренин-ангиотензиновой системы. По данным литературы данный препарат также обладает нефропротективным эффектом [4].

Таким образом, важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ХБП, является признание СД независимым фактором риска развития данного осложнения. Пациентов с СД относят к группе высокого/очень высокого ХБП риска. Соответственно, пациенты с ХБП должны получать лечение в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний.

Определение роли натрийуретических пептидов в предотвращении или замедлении прогресса почечной дисфункции у больных с сахарным диабетом, позволит научно обосновать их применение в лечении больных хронической болезнью почек диабетической этиологии.

**Цель исследования:** Изучить в сравнительном аспекте функциональное состояние почек у больных хронической болезнью почек II-III стадии диабетической этиологии на фоне лечения комбинированным препаратом сакубитрил/валсартан.

**Материал и методы:** В исследование были отобраны 66 больных (35 мужчин и 31 женщин) находившихся на стационарном лечении в Республиканском научно-практическом центре нефрологии на базе III клиники ТМА, с клинически установленным диагнозом СД 2-типа с диабетической нефропатией. Средний возраст больных составил 55,0±0,4 лет, продолжительность СД 2 типа - 12,4±0,3 лет. Данные больные получали традиционную базисную терапию. Пациенты (n=66) были разделены на две группы, не отличавшиеся по возрасту, полу и длительности заболевания и клинически-лабораторным показате-

лям. Исследуемым больным I й (n=34) и II й группы (n=32) проведены общеклинические и биохимические анализы, эхокардиография В-режимах. Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате SONOSCAPE S20 с использованием кардиального датчика 3,5 МГц в режимах по общепринятой методике Симсона. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле СКД-ЕРИ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

**Результаты и обсуждение.** Для компенсации ренокардиального синдрома больные I группы получали комбинированный препарат сакубитрил/валсартан в суточной дозе 200 мг. Пациенты второй группы назначался антагонист ангиотензиновых рецепторов – валсартан в суточной дозе 160 мг. Контрольными точками исследования были первый и тридцатый день лечения. Путем сравнения были оценены результаты терапии (табл. 1).

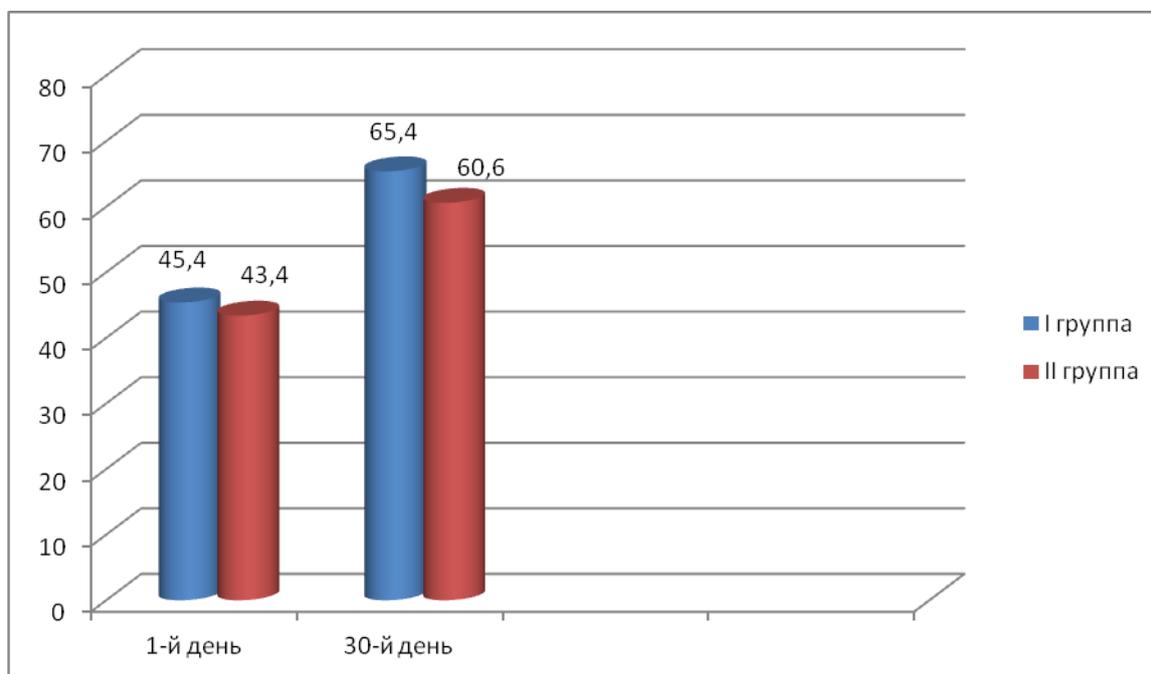
По данным приведённых в первой таблице можно сказать что, в обеих группах биохимические показатели крови изменились с положительной динамикой. В частности, у больных первой группы мочевина снизилась на 24,2%, а во второй группе на 17,25% по сравнению с исходным показателем соответственно. Если в первой группе концентрация креатенина в крови уменьшилась на 12,7%, то во второй группе данный показатель изменился на 5,51% с положительной динамикой. Таким образом, на фоне лечения в обеих группах показатели мочевины и креатенина крови достоверно улучшились, но в первой группе более достоверно (p<0.01), чем во второй группе (p<0.05).

При определении липидного профиля у исследуемых пациентов, повышенный уровень ТГ, ХС и ЛПНП отмечался у 42 (63,63%), 66 (100%) и у 57 (86,36%) больных соответственно, а пониженный уровень ЛПВП выявлен у 32 (48,4%) больных. Через 30 дней лечения определялась положительная динамика со стороны липидного профиля крови у пациентов обеих групп.

**Таблица 1.** Динамика биохимических показателей крови у больных хронической болезнью почек на фоне СД 2 типа

№	Показатели	I группа		II группа	
		1-й день	30-й день	1-й день	30-й день
1	Мочевина, ммоль/л	12,4±0,51	9,03±0,71**	11,6±0,83	9,6±1,56*
2	Креатенин, ммоль/л	163,4±12,31	142,6±8,5**	159,6±7,81	150,8±6,04*
3	Общий холестерин, ммоль/л	6,38±0,43	5,71±0,13*	6,29±0,39	5,91±0,18*
4	ТГ	2,32±0,45	1,65±0,23**	2,29±0,31	1,78±0,27*
5	ЛПНП	4,1±1,12	3,18±0,32**	4,22±1,24	3,32±0,31*
6	ЛПВП	1,09±0,25	1,22±0,32	1,07±0,31	1,18±0,26

Примечание: достоверность \* - p<0.05. \*\* - p<0.01.



**Рис. 1.** Показатели СКФ у больных хронической болезнью почек на фоне СД 2 типа  
Примечание: достоверность \*  $p < 0.05$ . \*\*  $p < 0.01$

Однако наиболее выраженный эффект наблюдался в основной группе пациентов, получающих комбинированный препарат (сакубитрил/валсартан) (табл. 1).

На фоне терапии препаратом сакубитрил/валсартаном в первой группе уровень ХС, ЛПНП, ТГ снизился на 10,5% ( $p < 0,05$ ), 22,4% и 28,87% соответственно по сравнению с исходными их уровнями ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе, получающей валсартан, аналогичные показатели составили: 6,04%, 21,3% и 22,27% ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о более достоверном изменении липидного спектра в 1-й группе принимавших комбинированный препарат сакубитрил/валсартан в отношении показателей ХС, ЛПНП и ТГ в сыворотке крови по сравнению с терапией валсартаном (таблица 1).

На основании биохимических показателей крови были рассчитаны СКФ обеих групп. До лечения в I группе больных данный показатель составил  $45.4 \pm 8.5$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup>, а во II группе  $43.4 \pm 7.5$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> соответственно. На 30й день лечения наблюдалось достоверное изменение данных показателей с положительной динамикой с достоверной разницей между группами. У больных получавших сакубитрил/валсартан СКФ улучшилось на  $65.4 \pm 7.5$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ), а в группе больных принимавших валсартан на  $60.6 \pm 5.2$  мл/мин/1.73м<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). 30 дневный курс лечения показал, что в первой группе СКФ повысилась на 44,05%, а во второй группе на 39,6% по сравнению с исходными показателями соответственно. При проведении корреляционного анализа отмечалась тесная пропорци-

ональная связь между СКФ и уровнями ОХ, ЛПНП, ТГ соответственно ( $r = 0,68$ ,  $r = 0,26$ ).

Выше указанные изменения СКФ приведены на рисунке 1.

Таким образом, изучение функционального состояния почек и липидного спектра крови при сахарном диабете 2 типа с хронической болезнью почек, наблюдалось улучшение почечной дисфункции и дислипидемии крови у больных принимавших сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном.

#### **Выводы:**

1. Во всех группах обследованных больных отмечено улучшение функционального состояния почек, однако нефропротективный эффект оказался более выраженным в группе больных принимавших сакубитрил/валсартан, в сравнении с группой получавших валсартан при сопоставимом эффекте эквивалентных доз этих препаратов.

2. Путем оправданной фармакотерапией сакубитрил/валсартаном можно воздействовать не только на механизмы дисфункции почек при ХБП, но и можно улучшить дислипидемический процесс в организме, тем самым улучшить функциональное состояние почек у этой категории больных.

#### **Литература:**

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998—2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной

почечной терапии) // Нефрология и диализ. – 2009. №3. – С. 144—233.

2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. // Нефрология и диализ. – 2014. 16 (1). – С. 11-117.

3. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. 3. №2 (10). – С. 42-51.

4. Кузьмин О. Б. и др. Двойная блокада неприлицина и ат1-ангиотензиновых рецепторов: новый подход к антигипертензивной и нефропротективной терапии больных с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. №6. – С.498-506.

5. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: Основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // СПб.: Издательство «Левша». – 2012.

6. Шестакова М.В., Неверов И.И., Дедов И.И. Роль внутриклубочковой гипертензии и липидов в развитии диабетической нефропатии // Терапевтический архив. – 1993. №6. – С. 61–65.

7. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек // М.: Медицинское информационное агентство. – 2009. – С. 482.

8. Seroi V., Onofriescu M., Segall L., Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons // Int. Urol. Nephrol. – 2012. – V. 44. – P. 213.

9. Cockcroft D.W., Gault M.N. Prediction of clearance creatinine from serum creatinine // Nephron. – 1976. №16. . – P. 31—41.

10. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. United States renal data system 2008. Annual data report // American Journal of Kidney Disease. – 2009. №53. S1—374. (12)

11. Crews D.C., Plantinga L.C., Miller E.R. et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States // Hypertension. – 2010. – V. 55. – P. 1102

12. Duru O.K., Vargas R.B., Kermah D. et al. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older

adults despite normal serum creatinine // Journal of Internal Medicine. – 2009. – V. 24. – P. 86—92.

13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. Suppl. – 2013. –V. 3. – P.1—150.

14. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Internal Medicine. – 2009. – V.150. – P. 604—12.

15. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification // American Journal of Kidney Disease. – 2002. – S. 39. – P. 1—266.

16. Shahinian V.B., Hedgeman E., Gillespie B.W. CDC CKD Surveillance System. Estimating prevalence of CKD stages 3-5 using health system data. American Journal of Kidney Disease. – 2013. – V. 61. – P. 930.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
САКАБУТРИЛ/ВАЛСАРТАНА У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК  
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Турсунова Л.Д., Жаббаров О.О.

***Резюме.** Приведены данные о нарушениях экскреторной и фильтрационной функции почек, а также липидного обмена у пациентов с хронической болезнью почек. Представлен опыт клинического применения комбинации сакубитрил/валсартан у больных данной категории с целью изучения их влияния на функциональное состояние почек. Больные были разделены на две группы. Первая группа больных в ходе лечения принимала сакубитрил/валсартан 200 мг/сутки, вторая группа валсартан 160 мг/сутки. Функциональное состояние почек и сердца оценивалось на основании клинико-лабораторных показателей. На 30-й дней лечения проводился контроль данных показателей. Отмечено положительное влияние указанной комбинации на некоторые биохимические показатели, липидный спектр крови и почечную функцию.*

***Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации, натрийуретический пептид.*