
DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2suppl-9-121

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2020
ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ДИАБЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR
DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**



Supplement to *Kidney International* (2020) 98, S1-S115

Перевод на русский язык А.Ю. Денисова под редакцией Е.В. Захаровой
Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества
при поддержке Фрезениус Медикал Кэа
и одобрен KDIGO

Translated to Russian by Alexey Denisov, ed. by Elena Zakharova

Translation to Russian initiated by Russian Dialysis Society,
supported by Fresenius Medical Care,
and approved by KDIGO

Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO

Для цитирования: Клинические практические рекомендации KDIGO 2020 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Перевод на русский язык А.Ю. Денисова под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. Приложение. 2021;23(2):9-121. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2suppl-9-121>

For citation: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Translated to Russian by Alexey Denisov, ed. by Elena Zakharova. Nephrology and Dialysis. Suppl. 2021;23(2):9-121. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2suppl-9-121>

ОГЛАВЛЕНИЕ

12	Рисунки, таблицы и дополнительные материалы
15	Исполнительный комитет KDIGO
16	Ключевые обозначения
17	Номенклатура ХБП
18	Коэффициенты пересчета
19	Сокращения и аббревиатуры
20	Примечания
21	Предисловие
22	Обновление формата рекомендаций KDIGO
26	Члены Рабочей группы
28	Резюме
29	Введение
31	Краткое изложение рекомендаций и практических вопросов
41	Глава 1. Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП
52	Глава 2. Мониторинг гликемии и целевые показатели у пациентов с диабетом и ХБП
62	Глава 3. Модификация образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП
76	Глава 4. Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП
102	Глава 5. Подходы к ведению пациентов с диабетом и ХБП
112	Список литературы

Разработка и публикация настоящего руководства были выполнены при поддержке KDIGO. Мнения или взгляды, выраженные в настоящих дополнительных материалах, предназначенных для профессионального образования, принадлежат авторам и не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования препаратов, упоминаемых здесь авторами, могут отражать их личный клинический опыт или могут быть получены из профессиональной литературы или других клинических источников. Из-за различий между процессами протекающими *in vitro* и *in vivo*, а также между лабораторными моделями животных и клиническими данными людей, данные *in vitro* и на животных могут не обязательно коррелировать с клиническими результатами.

РИСУНКИ

- 22 Рисунок 1. Обновление формата рекомендаций KDIGO
- 42 Рисунок 2. Управление факторами риска развития почечной и сердечно-сосудистой патологии
- 45 Рисунок 3. Различные препараты иАПФ и БРА
- 47 Рисунок 4. Мониторинг сывороточного креатинина и калия во время лечения иАПФ или БРА: коррекция дозы и мониторинг побочных эффектов
- 54 Рисунок 5. Влияние факторов, связанных с ХБП, на уровень HbA1c
- 54 Рисунок 6. Частота измерения HbA1c и использование ПМГ при ХБП
- 55 Рисунок 7. Глоссарий терминов для контроля уровня глюкозы
- 56 Рисунок 8. Связь выбора сахароснижающих препаратов с риском развития гипогликемии и обоснование использования ПМГ или СКГК
- 59 Рисунок 9. Факторы, определяющие принятие решений по индивидуальным целевым уровням HbA1c
- 64 Рисунок 10. Как выглядит здоровое питание при заболеваниях почек
- 65 Рисунок 11. Рекомендации по потреблению белка для взрослых с диабетом и ХБП, не получающих диализ
- 65 Рисунок 12. Среднее содержание белка в продуктах питания в граммах
- 67 Рисунок 13. Влияние снижения потребления натрия на различные исходы и сопутствующее качество доказательств
- 68 Рисунок 14. Десять способов снизить потребление соли
- 73 Рисунок 15. Примеры различных уровней физической активности и связанных с ними метаболических эквивалентов (МЭК)
- 73 Рисунок 16. Уровни интенсивности физической активности больных с ХБП в США
- 75 Рисунок 17. Предлагаемый подход к решению проблемы отсутствия физической активности и малоподвижного образа жизни при ХБП
- 76 Рисунок 18. Алгоритм лечения при выборе сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2 и ХБП
- 77 Рисунок 19. Обзор отдельных крупных плацебо-контролируемых клинических исследований, оценивающих пользу и вред ингибиторов НГЛТ2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4
- 79 Рисунок 20. Факторы, связанные с пациентом и влияющие на выбор сахароснижающих препаратов, кроме иНГЛТ2 и метформина, при СД2 и ХБП
- 81 Рисунок 21. Различные лекарственные формы метформина
- 83 Рисунок 22. Предлагаемый подход к дозированию метформина в зависимости от функции почек
- 84 Рисунок 23. Исследования влияния ингибиторов НГЛТ2 на сердечно-сосудистые и почечные исходы
- 91 Рисунок 24. Алгоритм начала терапии ингибиторами НГЛТ2 у пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м², которые уже получают лечение сахароснижающими препаратами
- 92 Рисунок 25. Ингибиторы иНГЛТ с подтвержденным положительным воздействием на почки и сердечно-сосудистую систему и коррекция доз, одобренная FDA в США
- 95 Рисунок 26. Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов при применении АР ГПП-1
- 100 Рисунок 27. Дозирование доступных АР ГПП-1 и изменение дозировок при ХБП
- 102 Рисунок 28. Ключевые задачи эффективных образовательных программ по самоконтролю при диабете
- 104 Рисунок 29. Метаанализ, показывающий влияние различных аспектов вмешательств на: (a) САД, (b) ДАД, (c) рСКФ, (d) HbA1c (%), (e) активность СК и (f) КЖОСЗ
- 105 Рисунок 30. Диаграммы, показывающие исходы у больных диабетом и ХБП, проходящих программы обучения самоконтролю. (a) САД, (b) ДАД, (c) рСКФ, (d) HbA1c (%), (e) активность СК и (f) КЖОСЗ
- 107 Рисунок 31. Комплексный подход к лечению больных сахарным диабетом и ХБП для улучшения исходов, самоконтроля и коммуникации между пациентами и поставщиками медицинских услуг
- 109 Рисунок 32. Модель оказания помощи при хронических заболеваниях
- 110 Рисунок 33. Командный подход к интегрированной помощи, предоставляемой врачами и другим персоналом при поддержке органов, определяющих политику здравоохранения
- Рисунок 34. Результативность поиска и схема исследования (доступен в оригинальной публикации)

ТАБЛИЦЫ

- Таблица 1. Иерархия исходов (доступно в оригинальной публикации)
- Таблица 2. Клинические вопросы и темы систематических обзоров в формате PICOM [популяция, вмешательство, сравнение, исходы, меоды] (доступно в оригинальной публикации)
- Таблица 3. Классификация по степени достоверности и качеству доказательств (доступно в оригинальной публикации)
- Таблица 4. Шкала GRADE для классификации качества доказательств (доступно в оригинальной публикации)
- Таблица 5. Номенклатура и описание классификации рекомендаций KDIGO (доступно в оригинальной публикации), см. также раздел Ключевые обозначения
- Таблица 6. Факторы, определяющие силу рекомендации (доступно в оригинальной публикации)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (доступны в приложении к оригинальной публикации)

Дополнительный файл (PDF)

Приложение А. Стратегии поиска

Таблица S1. Стратегии поиска тем для систематического обзора

Приложение В. Согласование со стандартами Института медицины (IOM) для разработки рекомендаций

Таблица S2. Контрольный список разработки рекомендаций – стандарты IOM для разработки достоверных рекомендаций по клинической практике

Таблица S3. Адаптированный контрольный перечень стандартов отчетности в рамках систематического обзора – стандарты IOM для систематических обзоров

Приложение С. Дополнение к данным – сводные таблицы полученных результатов (СТПР)

Таблица S4. СТПР: ИАПФ по сравнению с плацебо или стандартным лечением

Таблица S5. СТПР: БРА по сравнению с плацебо или стандартным лечением

Таблица S6. СТПР: отказ от курения по сравнению с курением

Таблица S7. СТПР: жесткий гликемический контроль ($HbA1c \leq 7\%$) по сравнению с не жестким гликемическим контролем

Таблица S8. СТПР: жесткий гликемический контроль ($HbA1c \leq 6,5\%$) по сравнению со стандартным гликемическим контролем

Таблица S9. СТПР: жесткий гликемический контроль ($HbA1c \leq 6\%$) по сравнению с другими гликемическими целевыми показателями

Таблица S10. СТПР: альтернативные биомаркеры по сравнению с измеренным уровнем глюкозы в крови или $HbA1c$

Таблица S11. СТПР: непрерывный мониторинг уровня глюкозы или самоконтроль уровня глюкозы в крови по сравнению с измеренным уровнем глюкозы в крови или $HbA1c$

Таблица S12. СТПР: диета с низким содержанием белка по сравнению с диетой с обычным содержанием белка

Таблица S13. СТПР: пациенты с СД1: диета с низким содержанием соли по сравнению с диетой с обычным содержанием соли

Таблица S14. СТПР: пациенты с СД2: диета с низким содержанием соли по сравнению с диетой с обычным содержанием соли

Таблица S15. СТПР: взрослые, обычно потребляющие низкое количество соли – более высокое потребление соли с пищей (через добавки NaCl) по сравнению с обычным потреблением соли

Таблица S16. СТПР: взрослые, обычно потребляющие высокое количество соли – более высокое потребление соли с пищей (через добавки NaCl) по сравнению с обычным потреблением соли

Таблица S17. СТПР: пациенты с ожирением – физические упражнения (12-недельная программа аэробных и силовых тренировок, затем 40 недель упражнений в домашних условиях) и соблюдение диеты по сравнению с применением только диеты

Таблица S18. СТПР: пациенты с ожирением – аэробные упражнения и лечение по сравнению с применением только лечения

Таблица S19. СТПР: иНГЛТ2 по сравнению с плацебо/стандартным лечением

Таблица S20. СТПР: АР ГПП-1 по сравнению с плацебо/стандартным лечением

Таблица S21. СТПР: образовательная программа по сравнению с применением только обычного лечения

Таблица S22. СТПР: образовательная программа и стандартное лечение по сравнению только со стандартным лечением

Таблица S23. СТПР: поддерживающее вмешательство при самоконтроле по сравнению со стандартным лечением

Таблица S24. СТПР: консультации по вопросам питания и стандартное лечение по сравнению со стандартным лечением

Таблица S25. СТПР: многокомпонентная комплексная помощь продолжительностью >12 месяцев по сравнению со стандартным лечением

Приложение D. Дополнение к данным – сводные таблицы полученных результатов (СТПР)

Таблица S26. СТПР: БРА по сравнению с терапией иАПФ

Таблица S27. СТПР: монотерапия иАПФ или БРА по сравнению с двойной терапией (иАПФ + БРА)

Таблица S28. СТПР: антагонист альдостерона по сравнению с плацебо/стандартным лечением

Таблица S29. СТПР: прямой ингибитор ренина по сравнению с плацебо

Таблица S30. СТПР: прямой ингибитор ренина по сравнению с иАПФ/БРА

Таблица S31. СТПР: алискирен и иАПФ/БРА по сравнению с плацебо и иАПФ/БРА

Таблица S32. СТПР: бета-блокатор по сравнению с иАПФ

Таблица S33. СТПР: блокатор кальциевых каналов по сравнению с плацебо

Таблица S34. СТПР: пациенты с легкой гиперкалиемией – низкие дозы патиромера (8,4 г/сут) по сравнению с умеренными дозами патиромера (18,6 г/сут)

- Таблица S35. СТПР: пациенты с умеренной гиперкалиемией – низкие дозы патиомера (8,4 г/сут) по сравнению с умеренными дозами патиомера (18,6 г/сут)
- Таблица S36. СТПР: пациенты с легкой гиперкалиемией – умеренная доза патиомера (18,6 г/сут) по сравнению с высокой дозой патиомера (33,6 г/сут)
- Таблица S37. СТПР: пациенты с умеренной гиперкалиемией – умеренная доза патиомера (18,6 г/сут) по сравнению с высокой дозой патиомера (33,6 г/сут)
- Таблица S38. СТПР: пациенты с сывороточным креатинином >1,5 мг/дл (133 ммоль/л) – аспирин (2 x 325 мг/сут) по сравнению с плацебо
- Таблица S39. СТПР: комбинация клопидогреля и аспирина по сравнению с плацебо и аспирином
- Таблица S40. СТПР: взрослые с диабетом и ХБП, А3-диета с низким содержанием соли по сравнению с диетой с обычным содержанием соли
- Таблица S41. СТПР: пациенты с сахарным диабетом и ХБП, А2-диета с низким содержанием соли по сравнению с диетой с обычным содержанием соли
- Таблица S42. СТПР: диета с низким содержанием калия по сравнению с обычным рационом
- Таблица S43. СТПР: диета с низким содержанием фосфора и белка по сравнению с обычным рационом (2 г натрия, 1 г белка, 1 г фосфора)
- Таблица S44. СТПР: диета с ограничением углеводов и низким содержанием железа, обогащенная полифенолами (CR-LIFE), по сравнению с обычным рационом (стандартная диета с ограничением белка [0,8 г/кг/сут], низкокалорийной диетой для поддержания идеальной массы тела)
- Таблица S45. СТПР: СД2 и ХБП на поздних стадиях – ингибиторы ДПП-4 по сравнению с плацебо
- Таблица S46. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С5) – инсулин деглудек по сравнению с инсулином гларгин
- Таблица S47. СТПР: СД1 и ХБП (С1-С2) – интенсивная инсулинотерапия по сравнению с обычным инсулином
- Таблица S48. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – инсулин деглудек по сравнению с инсулином гларгин
- Таблица S49. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – тиазолидиндион по сравнению с плацебо/стандартным лечением
- Таблица S50. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – тиазолидиндион по сравнению с сульфонилмочевинной
- Таблица S51. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – тиазолидиндион по сравнению с ингибитором альфа-глюкозидазы
- Таблица S52. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – тиазолидиндион по сравнению с меглитинидом
- Таблица S53. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – сульфонилмочевина по сравнению с метформинном
- Таблица S54. СТПР: СД2 и ХБП (С1-С2) – сульфонилмочевина по сравнению с ингибитором альфа-глюкозидазы
- Таблица S55. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – глитазон по сравнению с плацебо/контролем
- Таблица S56. СТПР: Т2Д и С5Д (гемодиализ) – глинид по сравнению с плацебо
- Таблица S57. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – ситаглиптин по сравнению с глипизидом
- Таблица S58. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – вилдаглиптин по сравнению с ситаглиптином
- Таблица S59. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – алеглитазар по сравнению с пиоглитазоном
- Таблица S60. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин глулизин и гларгин (0,5 ЕД/кг/сут) по сравнению с инсулином глулизин и гларгин (0,25 ЕД/кг/сут)
- Таблица S61. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин деглудек и лираглутид по сравнению с инсулином деглудек
- Таблица S62. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин деглудек и лираглутид по сравнению с лираглутидом
- Таблица S63. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин деглудек и лираглутид по сравнению с плацебо
- Таблица S64. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин деглудек и лираглутид по сравнению с инсулином гларгин
- Таблица S65. СТПР: СД2 и ХБП (С3а-С5) – инсулин деглудек по сравнению с инсулином гларгин
- Таблица S66. СТПР: низкие дозы ИНГЛТ2 по сравнению со стандартной дозой ИНГЛТ2
- Таблица S67. СТПР: ИНГЛТ2 по сравнению с АР ГПП-1
- Таблица S68. СТПР: реципиенты почечного трансплантата с предсуществующим и впервые возникшим диабетом – более интенсивная инсулинотерапия по сравнению с менее интенсивной инсулиновой терапией
- Таблица S69. СТПР: реципиенты почечного трансплантата с предсуществующим и впервые возникшим диабетом – ингибитор ДПП-4 по сравнению с плацебо
- Таблица S70. СТПР: реципиенты почечного трансплантата с предсуществующим и впервые возникшим диабетом – ингибитор ДПП-4 по сравнению с инсулином гларгин
- Таблица S71. СТПР: реципиенты почечного трансплантата с предсуществующим и впервые возникшим диабетом – глитазон и инсулин по сравнению с плацебо и инсулином
- Таблица S72. СТПР: самоконтроль, обзор лекарств, образовательные DVD-диски, последующие посещения и стандартный уход по сравнению со стандартным лечением
- Таблица S73. СТПР: физические упражнения, диета и стандартный уход по сравнению с диетой и стандартным лечением
- Таблица S74. СТПР: маори и жители отсроров Тихого океана – общественная медицинская помощь по сравнению со стандартным лечением

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Экноян
Норбер Лемер
Основатели KDIGO

Дэвид Уилер
Сопредседатель KDIGO до 2020 г.

Мишель Жадуль
Сопредседатель KDIGO

Вольфганг Винкельмайер
Сопредседатель KDIGO

Мустафа Аричи
Тара Чанг
Дженифер Флайт
Масафуми Фукагава
Морган Грэм
Фан Фан Ху
Мэг Джардин
Маркус Кеттлер
Магдалена Мадеро

Иоланта Малышко
Икешни Окпешни
Рукшана Шрофф
Лаура Соло
Пол Стивенс
Сидней Тан
Марчелло Тонелли
Кристина Уайатт

Штат KDIGO

Джон Дэвис, главный исполнительный директор
Даниэлла Грин, исполнительный директор
Майкл Чонг, главный научный сотрудник
Мелисса Томпсон, директор по внедрению
Эми Эрли, директор по разработке рекомендаций
Кэтлин Конн, директор по связям с общественностью
Таня Грин, директор мероприятий
Корал Чижевски, координатор мероприятий

Ключевые обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации обоснованность рекомендации обозначается как **уровень 1** или **уровень 2**, а качество подтверждающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Уровень	Следствия		
	Пациенты	Клиницисты	Политика применения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации захотели бы пройти рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть не захотела бы.	Большинство пациентов должны получать рекомендованный курс лечения.	Рекомендация может быть оценена как вариант для разработки политики или показателя эффективности.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации хотели бы пройти рекомендуемый курс лечения, но многие не захотели бы.	Разным пациентам подойдут разные варианты. Каждому пациенту требуется помощь, чтобы принять решение в отношении лечения, соответствующее его ценностям и предпочтениям.	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет определить политику.
Уровень	Качество доказательств	Значение	
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта.	
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается.	
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.	
D	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенная, и часто она будет далека от истинного эффекта.	

СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR C1–C5) и категории Альбуминурии (Albuminuria A1–A3) – классификация ПСА (CGA).

Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии		
				Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м ²) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕНЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)

	Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Глюкоза	мг/дл	0,0555	ммоль/л

Примечание: метрическая единица × коэффициент перевода = единица СИ.

КАТЕГОРИИ АЛЬБУМИУРИИ ПРИ ХБП

Категория	АЭ (мг/24 ч)	Ал/Кр (примерный эквивалент)		Определение
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная ^a
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная ^b

Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; АЭ – экскреция альбумина с мочой; ХБП – хроническая болезнь почек.

^a По сравнению с уровнем у лиц молодого возраста.

^b Включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно > 2200 мг/24 ч [Ал/Кр > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль]).

ТАБЛИЦА ПЕРЕСЧЕТА HbA1c

DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)
5.0	31	6.0	42	7.0	53	8.0	64	9.0	75
5.1	32	6.1	43	7.1	54	8.1	65	9.1	76
5.2	33	6.2	44	7.2	55	8.2	66	9.2	77
5.3	34	6.3	45	7.3	56	8.3	67	9.3	78
5.4	36	6.4	46	7.4	57	8.4	68	9.4	79
5.5	37	6.5	48	7.5	58	8.5	69	9.5	80
5.6	38	6.6	49	7.6	60	8.6	70	9.6	81
5.7	39	6.7	50	7.7	61	8.7	72	9.7	83
5.8	40	6.8	51	7.8	62	8.8	73	9.8	84
5.9	41	6.9	52	7.9	63	8.9	74	9.9	85
DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)	DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)
10.0	86	11.0	97	12.0	108	13.0	119	14.0	130
10.1	87	11.1	98	12.1	109	13.1	120	14.1	131
10.2	88	11.2	99	12.2	110	13.2	121	14.2	132
10.3	89	11.3	100	12.3	111	13.3	122	14.3	133
10.4	90	11.4	101	12.4	112	13.4	123	14.4	134
10.5	91	11.5	102	12.5	113	13.5	124	14.5	135
10.6	92	11.6	103	12.6	114	13.6	125	14.6	136
10.7	93	11.7	104	12.7	115	13.7	126	14.7	137
10.8	95	11.8	105	12.8	116	13.8	127	14.8	138
10.9	96	11.9	107	12.9	117	13.9	128	14.9	139

IFCC – HbA1c (ммоль/моль) = [DCCT – HbA1c (%) – 2,15] × 10,929.

DCCT – исследование контроля диабета и осложнений; HbA1c – гликированный гемоглобин; IFCC – Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины. Источник: сахарный диабет в Великобритании, www.diabetes.org.uk.

Сокращения и аббревиатуры

АКС	альбумин-креатининовое соотношение	РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
АР ГПП-1	агонист рецептора глюкагоно-подобного пептида-1	рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
АСССЗ	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	СКГК	самоконтроль уровня глюкозы в крови
БРА	блокатор рецептора ангиотензина 2	СД1	диабет 1 типа
ГпАД	группа по анализу доказательств	СД2	диабет 2 типа
ДИ	доверительный интервал	СКр	сывороточный креатинин
ДПП-4	дипептидилпептидаза-4	СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт	СНнФВ	сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
иАГ	ингибитор альфа-глюкозидазы	СНССС	серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события
иАПФ	ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента	ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ	индекс массы тела	ХБП	хроническая болезнь почек
иНГЛТ2	ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	тХПН	терминальная стадия почечной недостаточности
ИКГ	индикатор контроля глюкозы	FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
КлКр	клиренс креатинина	GRADE	Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций
МЭК	метаболический эквивалент	НbA1c	гликированный гемоглобин
ПМГ	постоянный мониторинг глюкозы	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
ОПП	острое повреждение почек		
ОР	отношение рисков/ относительный риск		
РАС	ренин-ангиотензиновая система		

Примечания

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Настоящий документ по клиническим практическим рекомендациям основан на результатах поиска литературы, который в последний раз проводился в октябре 2018 года, был обогащен дополнительными доказательствами, полученными до сентября 2019 года, и обновлен в феврале 2020 года. Он предназначен для оказания помощи в принятии решений. Он не предназначен для определения стандарта клинической практики и не должен толковаться как предписывающий единственный метод лечения. Изменения в практике неизбежны и возникают, когда врачи учитывают потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, присущие только тому или иному учреждению или практикующим специалистам. Медицинские работники, использующие данные рекомендации, должны сами решить, как применять их в своей собственной клинической практике.

РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

KDIGO прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена рабочей группы. Все члены рабочей группы обязаны заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой будут указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактический конфликт интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация корректируется соответствующим образом. Вся представленная информация полностью публикуется в конце настоящего документа в разделе «Раскрытие информации членами рабочей группы» и хранится в архиве KDIGO.

Copyright © 2020, KDIGO. Опубликовано Elsevier от имени Международного общества нефрологов. Эта статья опубликована в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). В соответствии с национальным законодательством об авторском праве для личного использования могут быть сделаны отдельные экземпляры. Специальные тарифы действуют для образовательных учреждений, желающих сделать фотокопии для некоммерческих образовательных целей. Без явного письменного разрешения KDIGO любую часть данной публикации запрещается воспроизводить, изменять или передавать в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации. Подробную информацию о том, как получить копию, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором, по адресу: melissa.thompson@kdigo.org.

В полном соответствии с законом, KDIGO, *Kidney International*, авторы, составители или редакторы не несут никакой ответственности за какой-либо вред и/или ущерб, причиненный лицам или имуществу с точки зрения ответственности за продукцию, халатности либо по иным основаниям, а также за любое использование или применение любых методов, продуктов, указаний или идей, содержащихся в данном материале.

Предисловие

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, основной миссией которой является «повышение качества оказания помощи и улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек во всем мире за счет содействия координации, сотрудничеству и интеграции инициатив по разработке и внедрению клинических практических рекомендаций», была создана в 2003 г. Основным побудительным мотивом создания KDIGO было растущее признание хронической болезни почек (ХБП) как общемировой проблемы.

С 2003 года KDIGO разработала ряд клинических практических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями почек или с риском их развития. В настоящее время KDIGO обновляет 2 существующих руководства: по артериальному давлению у больных при ХБП и по гломерулярным болезням. Кроме того, KDIGO создала группу экспертов для разработки данных рекомендаций, касающихся тактики ведения диабета при ХБП. Для KDIGO это новая область, и именно в ней впервые будет использоваться обновленный формат рекомендаций.

Распространенность диабета во всем мире достигла масштабов эпидемии. Диабетом уже страдают более 8% населения мира (более 450 миллионов человек), и по прогнозам, к 2045 году это число возрастет до >700 миллионов человек. Более чем у 40% больных диабетом с высокой долей вероятности разовьется ХБП, и значительной части этих пациентов потребуется лечение диализом и/или трансплантация почки. Поскольку многие новые препараты ориентированы на различные механистические подходы к улучшению результатов лечения больных диабетом и заболеваниями почек, для KDIGO разработка рекомендаций в этой области представляется своевременной.

В соответствии с политикой KDIGO по обеспечению прозрачности и тщательной общественной проверки в процессе разработки рекомендаций, сфера охвата работ была предоставлена для открытого обсуждения до начала рассмотрения доказательств, и члены рабочей группы тщательно изучили отзывы, полученные по проекту сферы охвата работы. Проект рекомендаций был также представлен для всеобщего ознакомления, а рабочая группа провела критический обзор и предложений замечаний общественности и внесла соответствующие изменения в руководство до его окончательной публикации.

Мы благодарим доктора Яна де Бура и доктора Питера Россинга за руководство этой важной инициативой, и мы особенно признательны членам рабочей группы, которые посвятили свое время и поделились своими экспертными знаниями в этом

деле. Кроме того, рабочая группа получила ценную помощь коллег из независимой группы по сбору и анализу доказательств, возглавляемой Джонатаном Крейгом, Мартином Хоуэллом и Давидом Танниклиффом, благодаря которым стало возможным создание этих рекомендаций.

Доктор Марчелло Тонелли был недавно назначен KDIGO первым председателем группы по методам разработки рекомендаций. Ему было поручено усовершенствовать методологию разработки рекомендаций KDIGO за счет усиления связи между рекомендациями и соответствующими доказательствами, стандартизации формата рекомендаций, сокращения излишнего объема и повышения их практической ценности для пользователей.

Для достижения этих целей доктор Тонелли предложил KDIGO работать с MAGICapp, веб-платформой для публикации научно обоснованных рекомендаций. В этой программе используется заранее заданный формат, что позволяет напрямую связать доказательства с рекомендациями. Кроме того, он представил новую концепцию формата под названием «практические советы», которые были подготовлены в дополнение к рекомендациям. В тех случаях, когда систематический обзор либо не проводился, либо проводился, но в ходе него не обнаруживались достаточные доказательства для обоснования рекомендаций, в качестве руководства для врачей использовались «практические советы». Практические советы не обязательно должны соответствовать тому же формату, что и рекомендации: например, они могут быть представлены в виде таблиц, рисунков или алгоритмов и не оцениваются по обоснованности или качеству доказательств.

Пересмотр методологии, осуществленный под руководством доктора Тонелли с использованием платформы MAGICapp и введением формата «практических советов», позволили KDIGO разработать это руководство по тактике ведения диабета при ХБП, являющееся очень полезным документом, содержащим множество рекомендаций и инструментов для практического применения, сохраняя при этом высокие стандарты качества и научную строгость, свойственные работе KDIGO. Обновление формата рекомендаций KDIGO более подробно отражено доктором Тонелли в Рисунке 1.

Мы уверены, что эти рекомендации будут полезны для множества врачей, занимающихся лечением больных диабетом и заболеваниями почек во всем мире. Мы еще раз благодарим всех тех, кто внес свой вклад в очень важную работу KDIGO.

Мишель Жадуль,
Вольфганг Винкельмайер
Сопредседатели KDIGO

Обновление формата рекомендаций KDIGO



В рекомендациях KDIGO по-прежнему используется методология GRADE, но мы укрепили связь между формулировками рекомендаций и лежащей в их основе доказательной базой.

Руководства теперь включают сочетание рекомендаций и «практических советов», чтобы помочь врачам лучше оценивать и применять рекомендации экспертной рабочей группы.

Все рекомендации следуют согласованному и структурированному формату и схожи по стилю с предыдущими рекомендациями KDIGO.

Практические советы являются новым дополнением к руководству KDIGO и могут быть представлены в виде таблиц, рисунков или алгоритмов, облегчающих их использование в клинической практике.

Рекомендации будут опубликованы в печатном виде и одновременно размещены в интернете наMAGISapp;

онлайн-формат будет способствовать быстрому обновлению по мере появления новых доказательств.

Ниже приведены ответы на часто задаваемые вопросы с указанием причин перехода на новый формат, а также пример рекомендации в новом формате.

Практические советы используются в тех случаях, когда

- Систематический обзор не проводился
- Недостаточно доказательств
- Доказательства неубедительны
- Альтернативный вариант является нелогичным
- Рекомендательный материал остается на усмотрение врача
- В отсутствие доказательств необходимы консенсусные заявления, содержащие рекомендательный материал. Польза и вред подробно не обсуждаются
- Рекомендательный материал не требует подробного обсуждения ценностей и предпочтений или соображений относительно ресурсов, хотя подразумевается, что эти факторы были учтены
- Рекомендательный материал может быть практически более пригодным, если будет представлен в виде таблицы, рисунка или алгоритма

Рекомендации предоставляются в тех случаях, когда

- Был проведен систематический обзор
- Имеются достаточные/существенные доказательства
- Доказательства свидетельствуют о явном предпочтении одной меры по сравнению с альтернативными вариантами
- Рекомендательный материал всегда может быть реализован на практике
- Консенсусные заявления подкреплены доказательствами и подробным обсуждением баланса пользы и вреда, а при необходимости – ценностей и предпочтений
- Применение рекомендательного материала требует подробного обсуждения ценностей и предпочтений или соображений относительно ресурсов
- Рекомендательный материал требует более подробного объяснения в тексте (например, обоснования)

Рисунок 1 | Обновление формата рекомендаций KDIGO. ХБП, хроническая болезнь почек; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЧЗВ, часто задаваемые вопросы; ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; HbA1c, гликированный гемоглобин; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование.

Информация о процессе разработки рекомендаций

Кто

- Созывается рабочая группа экспертов для разработки рекомендаций KDIGO на основе доказательств и клинических суждений.
- Назначенная группа по анализу доказательств систематически рассматривает и анализирует эти доказательства.
- Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (шкала GRADE) используется для анализа достоверности доказательств и настоятельности рекомендаций.

Как

- В тех случаях, когда рабочая группа определяет, что качество доказательств или обоснованность/важность утверждения требуют классификации рекомендации, текст будет разбит на структурированные разделы (см. ниже).
- Достоверность, качество и объем доказательств (опубликованных или эмпирических) будут указывать на классификацию рекомендации.
- В тех случаях, когда рабочая группа сочтет, что доказательства отсутствуют или основанные на консенсусе заявления о клинической практике более уместны, может быть принято решение разработать практический совет.

Какие структурированные разделы включены в рекомендации?

После каждой рекомендации следует короткое примечание, состоящее из одного-двух предложений, в котором кратко излагаются наиболее важные факторы, учитываемые при составлении рекомендации.

Далее следует изложение ключевой информации, оно состоит из пяти конкретных подразделов, представляющих факторы, которые рабочая группа учитывала как при разработке, так и при оценке рекомендации. Это следующие разделы:

1. Баланс пользы и вреда
2. Качество доказательств
3. Ценности и предпочтения
4. Использование ресурсов и прочие затраты
5. Аспекты применения/внедрения

Заключительный раздел – это раздел «Обоснование», который служит двум целям.

Во-первых, обоснование дополняет краткое примечание, которое следует непосредственно за рекомендацией, в котором резюмируется, как рабочая группа учла пять факторов раздела «Основная информация» при разработке рекомендации.

Во-вторых, обоснование может быть использовано для описания любых основных различий между текущей рекомендацией KDIGO и рекомендациями, сделанными в предыдущем руководстве или в другими группами/сообществами, формирующими рекомендации.

Как использовать практические советы при ведении пациентов?

- Как уже отмечалось, практические советы представляют собой консенсусные заявления о конкретном аспекте ведения, и дополняют рекомендации, по которым было выявлено большее количество доказательств.
- Обратите внимание, что практические советы представляют собой экспертную оценку рабочей группы по разработке рекомендаций, но могут также основываться на ограниченных доказательствах.
- В отличие от рекомендаций, практические советы не оцениваются по настоятельности рекомендаций или качеству доказательств.
- Пользователи должны рассматривать практические советы как экспертное руководство и применять эту информацию по своему усмотрению.

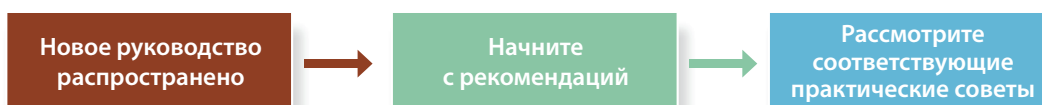


Рисунок 1 | (Продолжение)

Что случилось с предыдущими «неклассифицированными утверждениями»?

Неклассифицированные утверждения часто были полезны для врачей, но некоторые из них не были строго необходимы, и их формат (т.е. утверждения императивного характера) не всегда подходил для каждой ситуации.

Дополнительная гибкость в отношении используемых в настоящее время практических советов в альтернативных форматах, таких как таблицы, рисунки и алгоритмы, должна сделать их более практически пригодными для врачей. Поскольку более короткие документы легче использовать, мы постарались исключить из руководства лишние утверждения и сохранить только те, которые необходимы для оказания помощи пациентам.

Почему эти изменения сделаны?

Основным обоснованием изменений было повышение научной строгости (лучшая связь доказательств с рекомендациями; стандартизированный и последовательный формат), сокращение избыточных фрагментов текста и повышение пригодности для практикующих врачей (клинически полезные рекомендации через практические советы; легко воспринимаемые визуальные таблицы, рисунки и алгоритмы, которые легче использовать на месте оказания медицинской помощи).

Пример нового формата рекомендаций и практических советов

Лечение

Рекомендация 1. Мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформином (1В).

Почему это утверждение представлено в виде рекомендации?

- Баланс пользы и вреда (все они основаны на опубликованных научных исследованиях):
- Преимущества: снижение HbA1c, большее снижение веса по сравнению с другими препаратами, защита от сердечно-сосудистых событий в общей популяции и т.д.
- Вред: возможность накопления молочной кислоты.
- Качество доказательств: эта рекомендация была основана на клинических данных, извлеченных из РКИ, систематических обзорах, проведенных в общей популяции, и результатах наблюдательных исследований
- Ресурсы и другие затраты: метформин – наименее дорогостоящий препарат, он широко распространен и доступен.
- Особенности применения: требуется коррекция дозы, отсутствуют данные о безопасности для пациентов с рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, прием препарата следует прекратить при достижении этого уровня.

Практический совет 1. Лечить реципиентов трансплантата почки с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформином в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД2 и ХБП.

Почему это утверждение представлено в виде практического совета?

- Менее надежные данные, чем рекомендации; систематический обзор не проводился.
- Найдено мало исследований; большинство данных были получены из реестра и заявок на получение лекарственного препарата. Это доказательство нельзя считать окончательным.
- С учетом ограниченных имеющихся данных, рабочая группа решила основывать свои рекомендации по применению метформина у реципиентов трансплантата почки в зависимости от рСКФ, то есть на том же подходе, что и среди пациентов с ХБП.

Практические советы также могут иметь сопутствующие алгоритмы, помогающие в их реализации

Например:

Практический совет 2. Мониторинг рСКФ у пациентов, получавших метформин. Увеличить частоту мониторинга, если рСКФ составляет <60 мл/мин на 1,73 м².

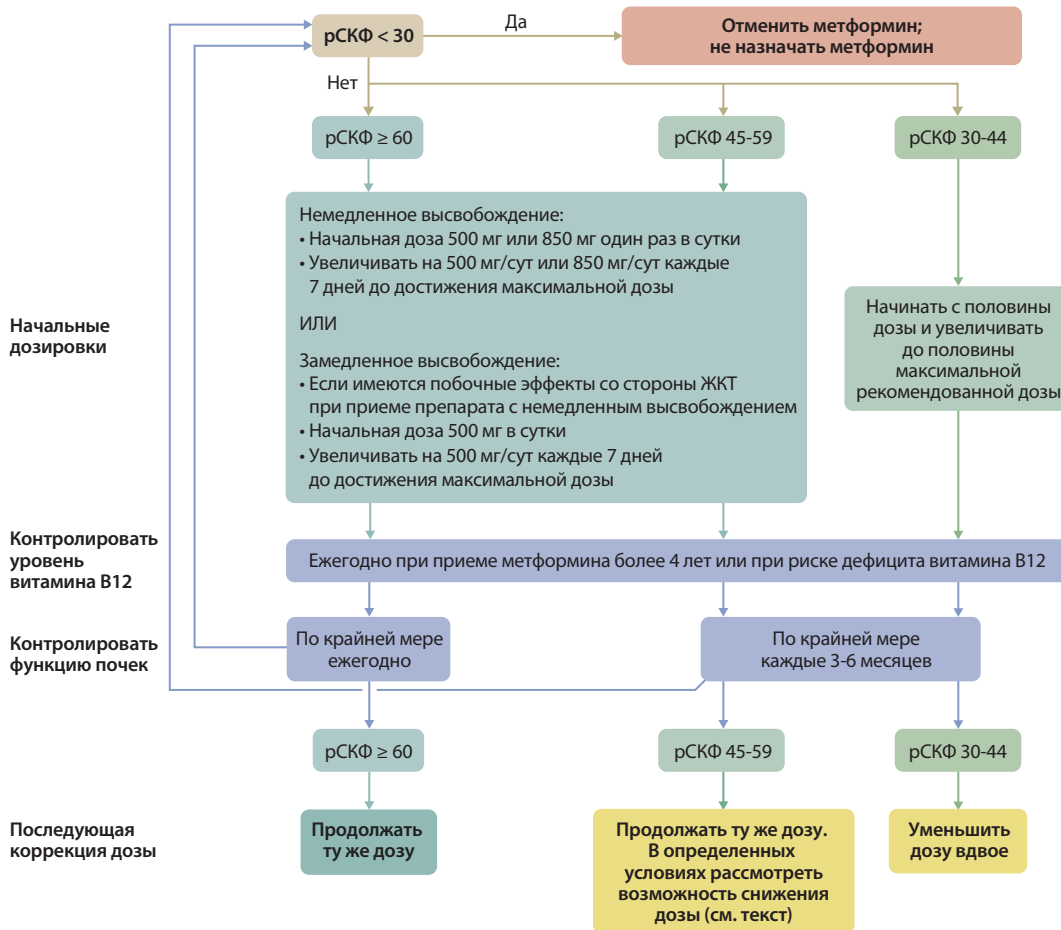


Рисунок 16 | Обновление формата рекомендаций KDIGO, пример. ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Почему это утверждение представлено в виде практического совета?

- Ограниченные доказательства в поддержку данной рекомендации, но мониторинг рСКФ у этих пациентов необходим.
- Систематический обзор не проводился.
- Рабочая группа считает, что графическое изображение будет более полезным для читателей, поскольку алгоритм предлагает более четкое визуальное представление подхода к мониторингу, чем ряд утверждений.

Члены Рабочей группы

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Ян Х. де Бур
Институт исследований почек,
Вашингтонский университет,
Сиэтл, штат Вашингтон, США

Питер Россинг
Центр диабета Стено Копенгаген,
Копенгагенский университет,
Копенгаген, Дания

РАБОЧАЯ ГРУППА

М. Луиза Карамори
Миннесотский университет Миннеаполиса,
штат Миннесота, США

Джулиана К. Н. Чан
Китайский Университет Гонконга,
Гонконг, Китай

Хиддо Дж. Л. Хирспинк
Университет Гронингена, Гронинген, Нидерланды

Клинт Херст
Представитель пациентов,
Хьюстон, штат Техас, США

Камлеш Кхунти
Лестерский университет,
Лестер, Великобритания

Адриан Лью
Больница Маунт-Элизабет Новена,
Сингапур

Эрин Д. Мичос
Медицинская школа университета Джона Хопкинса,
Балтимор, штат Мэриленд, США

Санкар Д. Наванитан
Медицинский колледже Бейлора,
Медицинский центр по делам ветеранов
Майкла Э. Дебейки, Хьюстон, штат Техас, США

Васну А. Олоу
Комплекс учебных больниц Университета
Обафеми Аулоу, Иле-Ифе, штат Осун, Нигерия

Тами Садаски
Представитель пациентов,
Сиэтл, штат Вашингтон, США

Нихил Тандон
Всеиндийский Институт медицинских наук,
Нью-Дели, Индия

Кэтрин Р. Таттл
Вашингтонский университет,
Спокане, штат Вашингтон, США

Кристоф Ваннер
Университетская больница Вюрцбурга,
Вюрцбург, Германия

Кэти Г. Уилкенс
Северо-Западные почечные центры,
Сиэтл, штат Вашингтон, США

София Зунгас
Университет Монаша,
Мельбурн, штат Виктория, Австралия

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ГРУППЫ ПО МЕТОДОЛОГИИ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Марчелло А. Тонелли
Университет Калгари, Калгари, провинция Альберта, Канада

ГРУППА ПО СБОРУ И АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Кокрэйновский почечный и трансплантационный центр, Сидней, Австралия

Джонатан К. Крейг, директор группы анализа доказательств

Светония К. Палмер, содиректор группы анализа доказательств

Джованни Ф. М. Стрипполи, содиректор группы анализа доказательств

Мартин Хауэлл, помощник директора проекта

Дэвид Дж. Танниклифф, доктор философии, руководитель группы по анализу доказательств
и руководитель проекта

Фиона Рассел, главный редактор

Гейл Й. Хитгинс, специалист по информатике

Тесс Э. Купер, научный сотрудник

Николь Евангелидис, научный сотрудник

Брайди Кашмор, научный сотрудник

Рабия Халид, научный сотрудник

Кларис Тэн, научный сотрудник

Патриция Натале, научный сотрудник

Маринелла Руоспо, научный сотрудник

Валерия Саглимбене, научный сотрудник

Мин Цзюнь, научный сотрудник

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С MAGICAPP

Любовь Литвин

Резюме

Клинические практические рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) по тактике ведения диабета при хронической болезни почек (ХБП) 2020 года представляют собой первое руководство KDIGO по данному вопросу. Сфера охвата включает такие темы, как всесторонняя помощь, мониторинг гликемии и целевые показатели, образ жизни и антигипергликемические препараты, а также подходы к самоконтролю и оптимальные модели лечения. Цель рекомендаций состоит в том, чтобы создать полезный ресурс для врачей и пациентов путем предоставления действенных рекомендаций с инфографикой, основанных на строгом формальном систематическом обзоре литературы. Другая цель состоит в том, чтобы предложить рекомендации по проведению исследований в областях, в которых имеются пробелы в знаниях. Руководство предназначено для широкой аудитории врачей, занимающихся лечением диабета и ХБП, принимая при этом в расчет значение для политики здравоохранения и затраты. Разработка данного руководства проводилась в рамках открытого процесса обзора и оценки доказательств. Подходы к лечению и рекомендации основаны на систематических обзорах соответствующих исследований, оценке качества доказательств и обоснованности рекомендаций в соответствии с системой классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (шкала GRADE). В данных рекомендациях обсуждаются ограничения доказательств, а также представлены области для будущих исследований.

Ключевые слова: агонист рецептора ГПП-1; блокатор рецептора ангиотензина II; гемодиализ; гликемия; диализ; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ингибиторы НГЛТ2; командный подход к оказанию помощи; метформин; модели оказания помощи; мониторинг гликемии; научно обоснованный образ жизни; питание; ренин-ангиотензиновая система; руководство; самоконтроль; систематический обзор; хроническая болезнь почек; целевые показатели гликемии; HbA1c; KDIGO.

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4S):S1–S115.

Данные рекомендации, включая все заявления и доказательства, будут одновременно опубликованы на MAGICapp (см. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/>). Этот онлайн-формат будет способствовать быстрому обновлению данных по мере появления новых доказательств.

Введение

Публикация первых клинических практических рекомендаций KDIGO 2020 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек (ХБП) более чем своевременна. По оценкам, во всем мире число больных диабетом и ХБП растет пропорционально росту распространенности самого диабета, что в значительной степени обусловлено ожирением, малоподвижным образом жизни, эпидемией диабета 2 типа (СД2) и ростом заболеваемости диабетом 1 типа (СД1). Для больных диабетом ХБП является потенциально губительным состоянием, значительно повышающим риск сердечно-сосудистых заболеваний и приводящим к почечной недостаточности, для лечения которой требуется диализ или трансплантация почки. Однако достижения последнего времени предоставляют новые подходы к улучшению исходов у этих пациентов.

За последние 5-10 лет появилась надежда на улучшение профилактики и лечения ХБП у больных диабетом. Новые лекарства и технологии обеспечивают улучшенные возможности контроля гликемии и предотвращения ХБП и ее прогрессирования, если их использование сочетается со здоровым образом жизни и другими стандартами ведения и оказания помощи. Пациенты, поставщики медицинских услуг и органы здравоохранения стремятся реализовать эти достижения наиболее эффективным и научно обоснованным образом. Это требует интеграции новых методов лечения с управлением образом жизни и существующими лекарственными препаратами с использованием подходов, которые привлекают пациентов и оптимизируют использование медицинских ресурсов. Цель данного руководства состоит в том, чтобы предоставить такие рекомендации.

Данное руководство применимо для широкого круга пациентов с диабетом и ХБП. Рассматриваются как СД1, так и СД2, при этом при необходимости выделяются различия в подходах к их лечению. Медикаментозное лечение гликемии это один из аспектов лечения, которое существенно отличается в зависимости от типа диабета. Это руководство включает научно обоснованные рекомендации по медикаментозной антигипергликемической терапии при СД2 и ХБП, однако при этом в отношении медикаментозной антигипергликемической терапии при СД1 на основе инсулина делается отсылка к существующим рекомендациям диабетических организаций. Аналогичным образом рабочая группа рассматривала лечение пациентов с ХБП любой степени тяжести, пациентов с трансплантированной почкой и пациентов, получавших гемодиализ или перитонеальный диализ. В соответствии с действующими рекомендациями KDIGO ХБП определяется как устойчиво повышенная экскреция альбумина

с мочой (≥ 30 мг/г [3 мг/ммоль] креатинина), устойчиво сниженная расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ < 60 мл/мин на $1,73$ м²) или оба эти феномена, наблюдаемые в течение более 3 месяцев.

В данных научно обоснованных рекомендациях основное внимание уделяется тем вопросам клинического ведения, которые могут быть решены с помощью высококачественных научных данных. В сотрудничестве с группой по сбору и анализу доказательств рабочая группа уточнила и отобрала ряд клинически актуальных вопросов, по которым с высокой долей вероятности имелась достаточная доказательная база для предоставления обоснованных рекомендаций. В частности, мы сосредоточились на проблемах, которые были изучены в рандомизированных исследованиях с оценкой клинически значимых исходов. Данное руководство не является учебником.

Наш подход не включал многие важные аспекты клинической практики, которые стали стандартным, но не изучались в рандомизированных исследованиях. Для ознакомления с ними мы отсылаем читателей к ранее опубликованным текстам и обзорам. Это же касается и новых методов лечения, которые еще недостаточно изучены для того, чтобы использоваться в клинической практике.

В данных рекомендациях не рассматриваются такие важные клинические вопросы как профилактика, скрининг и диагностика ХБП. Для пациентов с диабетом профилактика и скрининг осуществляются в основном в рамках оказания первичной или эндокринологической помощи. Большинство сообществ по первичной медико-санитарной помощи и эндокринологических сообществ выступают за многофакторный подход к лечению диабета, уделяя особое внимание эффективному контролю гликемии для предотвращения развития микроангиопатии (включая ХБП), а также ежегодному скринингу ХБП с оценкой экскреции альбумина с мочой и рСКФ. Мы поддерживаем такую практику. Если говорить о диагностике, то ХБП, развивающуюся у больных диабетом, обычно связывают именно с диабетом, если только не имеется других очевидных причин. Несомненно, причины ХБП, наблюдающейся у больных диабетом, в действительности разнородны, и в некоторых случаях ХБП может быть вызвана другими процессами. Необходимо провести дополнительную работу по разработке детальных подходов к диагностике и классификации ХБП при диабете, а также определить роль биопсии почки и биомаркеров в этих подходах. Здесь мы также принимаем современный клинический подход, подразумевающий одинаковое лечение большинства проявлений диабета и ХБП, изменяя этот подход со-

ответствующим образом в зависимости от категории альбуминурии или рСКФ. Мы избегаем использования термина «диабетическая болезнь почек», чтобы не давать повод полагать, что во всех случаях ХБП вызвана традиционной патофизиологией диабета, этот термин уместен лишь с оговорками. Мы также не используем устаревший термин «диабетическая нефропатия», для которого в настоящее время нет единого определения. Профилактика, скрининг и диагностика диабета, впервые возникшего после трансплантации, также являются важными темами, лежащими, однако, вне рамок данного руководства.

Помощь пациентам с диабетом и ХБП весьма многогранна и сложна, как отмечается в первой главе данных рекомендаций «Всесторонняя помощь пациентам с диабетом и ХБП». Некоторые важные аспекты этого комплексного лечения, такие как контроль артериального давления и уровня липидов, были рассмотрены в предыдущих рекомендациях KDIGO. Эти темы не рассматривались в рамках настоящего руководства, и мы отсылаем читателей к предыдущим рекомендациям KDIGO и их обновленным версиям. К счастью, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения больных диабетом и ХБП. Однако такие методы лечения не были включены в настоящее руководство, если результаты надлежащим образом проведенных рандомизированных исследований с оценкой клинических исходов еще не были опубликованы.

Рабочая группа стремилась разработать рекомендации, которые были бы одновременно и строго привержены существующим доказательствам, и полезны с клинической точки зрения. Рабочая группа формировала ту или иную рекомендацию только

тогда, когда она была подкреплена высококачественными доказательствами, полученными в результате систематического обзора, подготовленного командой по сбору и анализу доказательств. В тех случаях, когда доказательств было недостаточно для вынесения рекомендации, но имелись основания для формирования клинического руководства к действию, формулировались практические советы. В некоторых случаях рекомендации могут относиться к одной группе пациентов, но при этом не касаться других групп. Например, доказательства для пациентов, получавших диализ, часто были слабыми, что приводило к меньшему количеству рекомендаций для этой популяции.

Как сопредседатели, мы хотели бы отметить выдающиеся усилия рабочей группы, группы по сбору и анализу доказательств и команды KDIGO. Состав рабочей группы был разнообразным, многонациональным и мультидисциплинарным, в нее входили опытные, рассудительные и целеустремленные специалисты. Примечательно, что в состав рабочей группы вошли два пациента с диабетом и ХБП, которые активно выступали в качестве экспертов для того, чтобы руководство оставалось актуальным и ориентированным на пациентов. Мы глубоко признательны каждому, кто внес свой вклад в этот процесс. Мы надеемся, что представленное здесь руководство поможет улучшить качество оказания помощи пациентам с диабетом и ХБП во всем мире.

Ян Х. де Бур,
Питер Россинг,
Сопредседатели рабочей группы

Краткое изложение рекомендаций и практических советов

Глава 1: Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП

1.1 Комплексное ведение диабета и ХБП

Практический совет 1.1.1: Пациенты с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) должны получать лечение с применением стратегии всесторонней помощи, направленной на снижение риска прогрессирования болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний (Рисунок 2).



Рисунок 2 | Управление факторами риска развития почечной и сердечно-сосудистой патологии. Контроль гликемии базируется на применении инсулина при диабете 1 типа, и комбинации метформина и ингибиторов НГЛТ2 (иНГЛТ2) при диабете 2 типа если рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. иНГЛТ2 рекомендуются пациентам с диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП). Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) рекомендуются пациентам с альбуминурией и артериальной гипертензией. Аспирин, как правило, должен применяться для вторичной профилактики у лиц с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями на протяжении всей жизни и может рассматриваться в качестве первичной профилактики у лиц с высоким уровнем риска; двойная антитромбоцитарная терапия используется у пациентов после острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства. НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

1.2 Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Рекомендация 1.2.1: мы рекомендуем начинать лечение с ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) у пациентов с диабетом, артериальной гипертензией и альбуминурией и титровать эти препараты до максимально допустимой дозы при хорошей переносимости (1B).

Практический совет 1.2.1: для пациентов с диабетом, альбуминурией и нормальным артериальным давлением можно рассматривать применение иАПФ или БРА.

Практический совет 1.2.2: следить за изменениями артериального давления, сывороточного креатинина и сывороточного калия в течение 2-4 недель после начала терапии или увеличения дозы иАПФ или БРА (Рисунок 4).

Практический совет 1.2.3: продолжать терапию иАПФ или БРА, если уровень креатинина в сыворотке крови не повысился более чем на 30% в течение 4 недель после начала терапии или увеличения дозы (Рисунок 4).

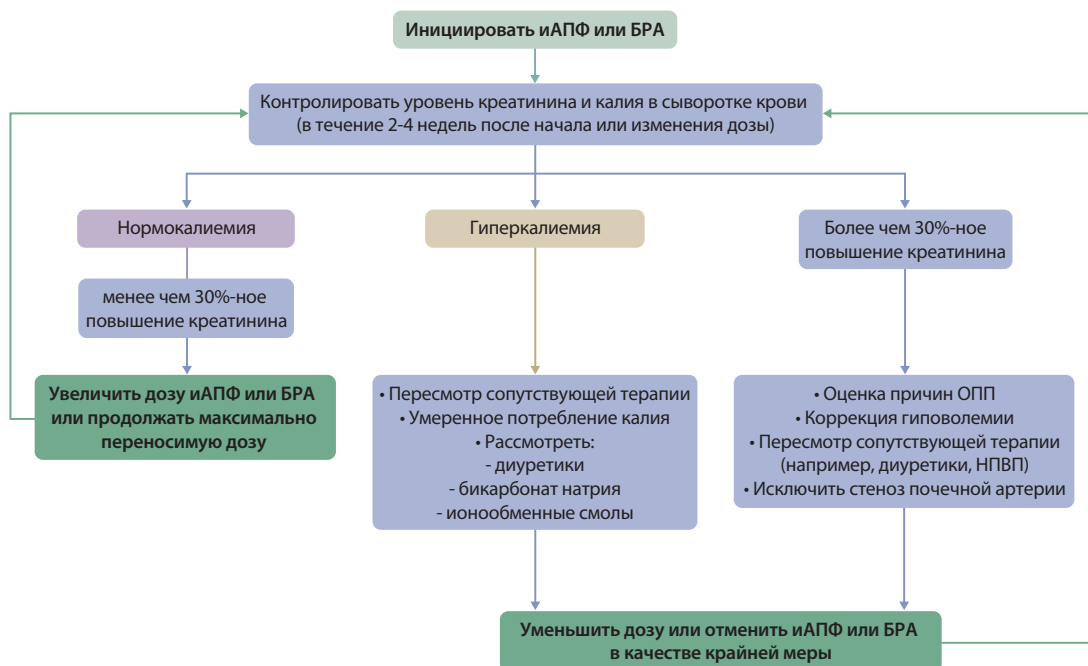


Рисунок 4 | Мониторинг сывороточного креатинина и калия во время лечения иАПФ или БРА: коррекция дозы и мониторинг побочных эффектов. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ОПП, острое повреждение почек; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

Практический совет 1.2.4: рекомендовать женщинам, получающим терапию иАПФ или БРА, использовать противозачаточные средства и прекратить прием этих препаратов женщинам, которые планируют беременность или забеременели.

Практический совет 1.2.5: гиперкалиемию, связанную с применением иАПФ или БРА, часто можно контролировать с помощью мер по снижению уровня калия в сыворотке крови, а не посредством уменьшения дозы или немедленного прекращения приема иАПФ или БРА (Рисунок 4).

Практический совет 1.2.6: уменьшить дозу или прекратить терапию иАПФ или БРА при симптомах гипотензии, при неконтролируемой гиперкалиемии, сохраняющейся несмотря на медикаментозное лечение, описанное в практическом совете 1.2.5, или для уменьшения симптомов уремии при почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <15 мл/мин на 1,73 м²).

Практический совет 1.2.7: использовать только один препарат, блокирующий РАС. Комбинация иАПФ с БРА и комбинация иАПФ/БРА с прямым ингибитором ренина потенциально опасна.

Практический совет 1.2.8: антагонисты минералокортикоидных рецепторов эффективны для лечения рефрактерной артериальной гипертензии, но могут вызывать гиперкалиемию или обратимое снижение клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с низкой рСКФ.

1.3 Отказ от курения

Рекомендация 1.3.1: Мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП, употребляющим табак, отказаться от употребления табачных изделий (1D).

Практический совет 1.3.1: Врачи должны рекомендовать пациентам с диабетом и ХБП уменьшить воздействие пассивного курения.

Глава 2: Мониторинг гликемии и целевые показатели у пациентов с диабетом и ХБП

2.1 Мониторинг гликемии

Рекомендация 2.1.1: мы рекомендуем использовать гемоглобин А1С (HbA1c) для мониторинга контроля гликемии у пациентов с диабетом и ХБП (1С).

Практический совет 2.1.1: Мониторинг долгосрочного контроля гликемии по уровню HbA1c два раза в год является целесообразным для пациентов с диабетом. HbA1c можно измерять до 4 раз в год, если целевой уровень гликемии не достигнут или после изменения сахароснижающей терапии.

Практический совет 2.1.2: Достоверность и точность измерения уровня HbA1c снижается при далеко зашедшей ХБП (С4-С5), особенно у пациентов, получающих диализ, у которых измерения HbA1c имеют низкий уровень достоверности.

Практический совет 2.1.3: индикатор контроля глюкозы (ИКГ), полученный на основе данных постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ), может использоваться как показатель гликемии у больных, когда HbA1c не соответствует непосредственно измеренному уровню глюкозы в крови или клиническим симптомам.

Практический совет 2.1.4: суточный мониторинг гликемии путем постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ) или самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК) может помочь предотвратить гипогликемию и улучшить контроль гликемии если поведение сахароснижающей терапии ассоциировано с риском развития гипогликемии.

Практический совет 2.1.5: для пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП, которые не настроены проводить суточный мониторинг гликемии путем ПМГ и СКГК, предпочтительны сахароснижающие препараты, которые представляют более низкий риск гипогликемии, в дозах, соответствующих уровню рСКФ.

Практический совет 2.1.6: Устройства для ПМГ стремительно развиваются: у них появляется множество функциональных возможностей (например, ПМГ в режиме реального времени с периодическим сканированием). Новые устройства для ПМГ могут дать определенные преимущества некоторым пациентам в зависимости от их ценностей, целей и предпочтений.

2.2 Целевые уровни гликемии

Рекомендация 2.2.1: мы рекомендуем индивидуальный целевой уровень HbA1c в диапазоне от <6,5% до <8% для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (1С).



Рисунок 9 | Факторы, определяющие принятие решений по индивидуальным целевым уровням HbA1c. С1, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 90 мл/мин на 1,73 м²; С5, рСКФ < 15 мл/мин на 1,73 м²; ХБП, хроническая болезнь почек; HbA1c, гликированный гемоглобин.

Практический совет 2.2.1: ПМГ или СКГК, а также выбор антигипергликемических препаратов, не ассоциированных с гипогликемией, могут способствовать безопасному достижению более низких целевых уровней HbA1c (например, <6,5% или <7,0%).

Практический совет 2.2.2: показатели ПМГ, такие как время пребывания в целевом диапазоне и время пребывания в гипогликемии, могут рассматриваться в качестве альтернативы HbA1c для определения целевых уровней гликемии у некоторых пациентов.

Глава 3: Модификация образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП

3.1 Питание

Практический совет 3.1.1: Пациенты с диабетом и ХБП должны придерживаться индивидуальной диеты с высоким содержанием овощей, фруктов, цельного зерна, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов, и с низким содержанием обработанного мяса, рафинированных углеводов и подслащенных напитков.

Рекомендация 3.1.1: мы предлагаем придерживаться потребления белка в количестве 0,8 г /кг (веса)/сутки для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (2C).

Практический совет 3.1.2: Пациенты, получающие лечение гемодиализом, и, особенно, перитонеальным диализом должны потреблять от 1,0 до 1,2 г белка/кг (веса)/сутки.

Рекомендация 3.1.2: мы предлагаем, чтобы потребление натрия составляло <2 г натрия в сутки (или <90 ммоль натрия в сутки, или <5 г хлорида натрия в сутки) у пациентов с диабетом и ХБП (2C).

Практический совет 3.1.3: совместное принятие решений должно быть основным фактором пациент-ориентированного подхода к регулированию питания у пациентов с диабетом и ХБП.

Практический совет 3.1.4: в мультидисциплинарном ведении пациентов с диабетом и ХБП должны участвовать аккредитованные поставщики продуктов питания, сертифицированные диетологи и диabetологи, местные медико-санитарные работники, консультанты-эксперты или другие медицинские работники.

Практический совет 3.1.5: рекомендуя варианты диетического питания пациентам и их семьям медицинские работники должны учитывать культурные различия, пищевую непереносимость, различия в пищевых ресурсах, кулинарные навыки, сопутствующие заболевания и стоимость продуктов.

3.2 Физическая активность

Рекомендация 3.2.1: мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП физическую активность умеренной интенсивности общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю или на уровне, совместимом с состоянием их сердечно-сосудистой системы и физической выносливостью (1D).

Практический совет 3.2.1: рекомендации по физической активности должны учитывать возраст, этническое происхождение, наличие других сопутствующих заболеваний и доступ к ресурсам.

Практический совет 3.2.2: пациентам следует рекомендовать избегать малоподвижного образа жизни.

Практический совет 3.2.3: для пациентов с повышенным риском падений медицинские работники должны давать рекомендации относительно интенсивности физической активности (низкая, умеренная или интенсивная) и типа упражнений (аэробика или силовые упражнения или и то, и другое).

Практический совет 3.2.4: врачам следует учитывать необходимость советовать пациентам с ожирением, диабетом и ХБП снизить вес и поощрять их в этом, особенно это касается пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$.

Глава 4. Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП

Практический совет 4.1: управление гликемией у пациентов с СД2 и ХБП должно включать в себя модификацию образа жизни, терапию первой линии метформин и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), а также дополнительную медикаментозную терапию для контроля гликемии по мере необходимости (Рисунок 18).



Рисунок 18 | Алгоритм лечения при выборе сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2 и ХБП. Значок почки указывает на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$); значок диализного аппарата указывает на диализ. ГЛП-1, глюкагоноподобный пептид-1; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; СД2, диабет 2 типа; ТЗД, тиазолидиндион; ХБП, хроническая болезнь почек.

Практический совет 4.2: большинство пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ выиграют от применения как метформина, так и иНГЛТ2.

Практический совет 4.3: выбор дополнительных препаратов для управления гликемией, если это необходимо, должен быть основан на предпочтениях пациентов, наличии сопутствующих заболеваний, рСКФ и стоимости лечения; как правило, предпочтителен агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) (Рисунок 20).

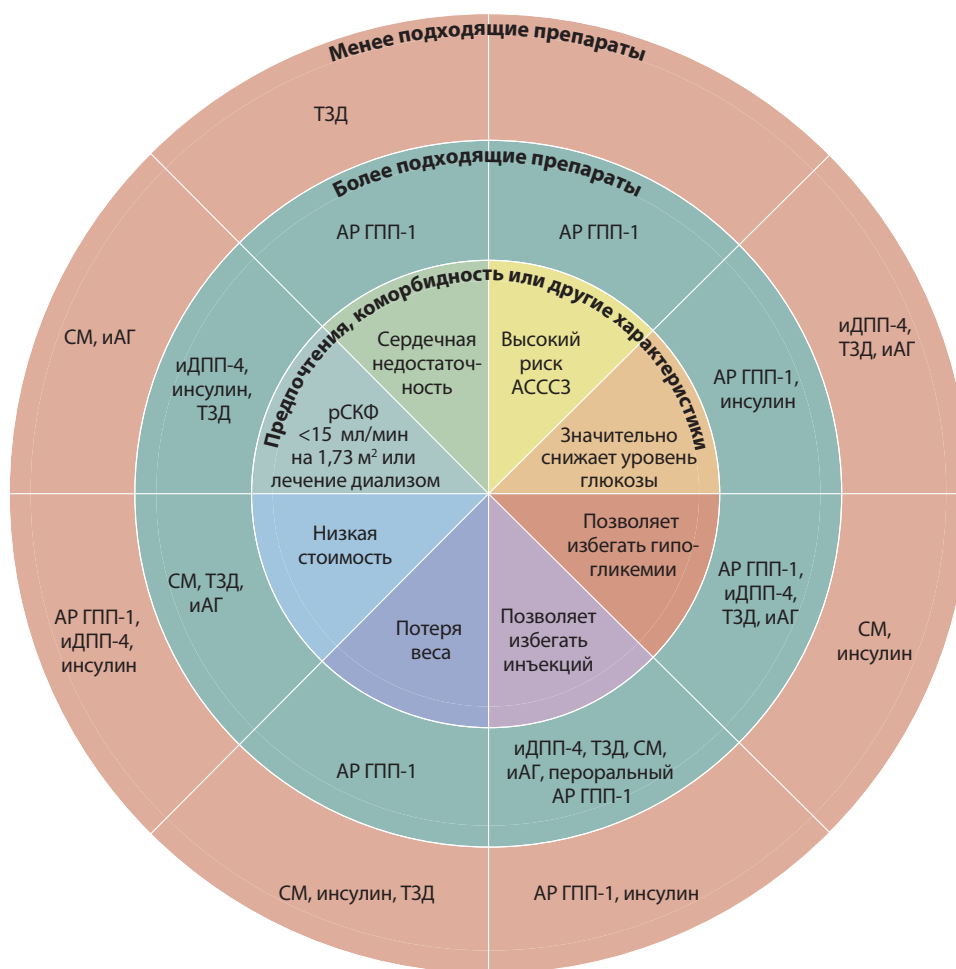


Рисунок 20 | Факторы, связанные с пациентом и влияющие на выбор иных сахароснижающих препаратов, кроме инГЛТ2 и метформина, при СД2 и ХБП. АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АСССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иАГ, ингибитор альфа-глюкозидазы; иДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы-4; инГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, диабет 2 типа; СМ, сульфонилмочевина; ТЗД, тиазолидинион; ХБП, хроническая болезнь почек.

4.1 Метформин

Рекомендация 4.1.1: мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформин (1В).

Практический совет 4.1.1: лечить реципиентов почечного трансплантата с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформин в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД2 и ХБП.

Практический совет 4.1.2: мониторировать рСКФ у пациентов, получающих метформин. Увеличить частоту мониторинга, если рСКФ составляет < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (Рисунок 22).

Практический совет 4.1.3: корректировать дозу метформина, если рСКФ составляет < 45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, а для некоторых пациентов, если рСКФ составляет 45-59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (Рисунок 22).

Практический совет 4.1.4: мониторировать пациентов для выявления дефицита витамина В12 при лечении метформин в течение более 4 лет.

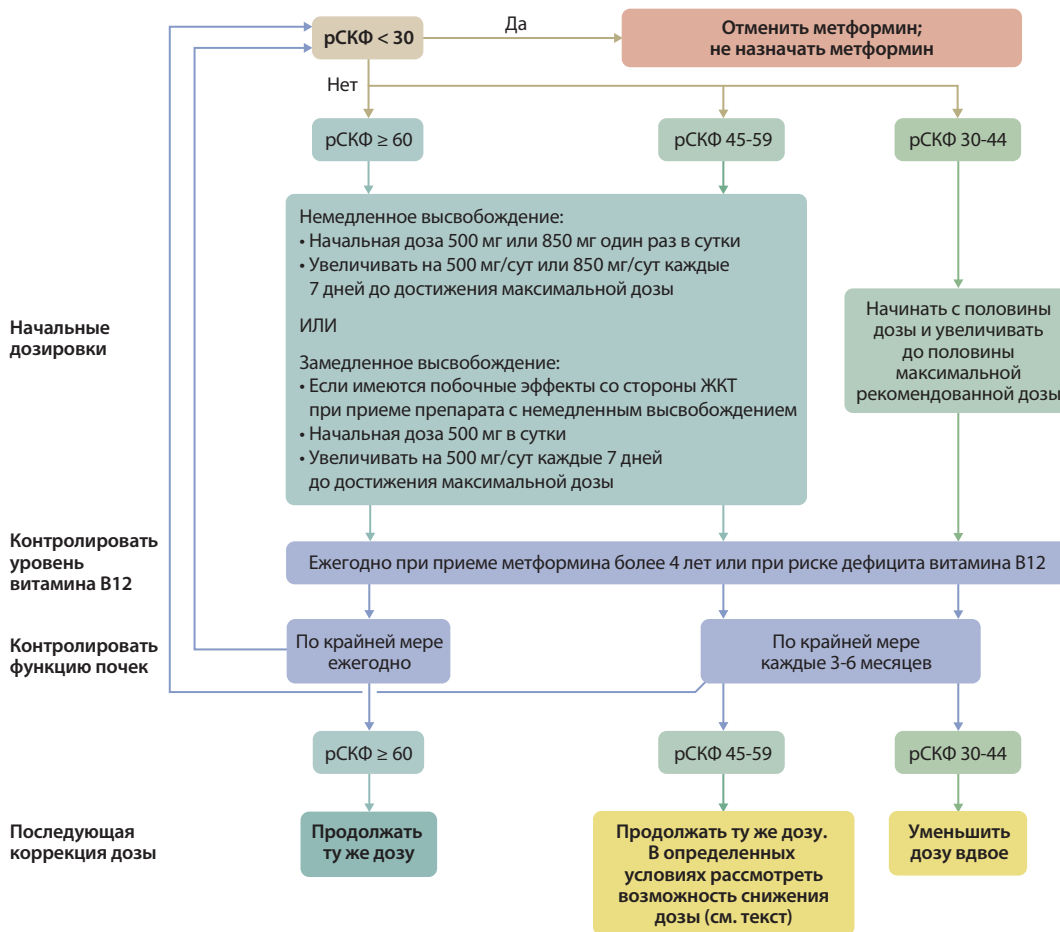


Рисунок 22 | Предлагаемый подход к дозированию метформина в зависимости функции почек. ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$).

4.2 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2)

Рекомендация 4.2.1: мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ препаратами иНГЛТ2 (1А).

Практический совет 4.2.1: иНГЛТ2 могут быть добавлены к другим сахароснижающим препаратам у пациентов, чьи целевые показатели гликемии в настоящее время не достигнуты или у тех, кто достиг целевых показателей гликемии, но может безопасно достичь и более низких показателей (Рисунок 24).

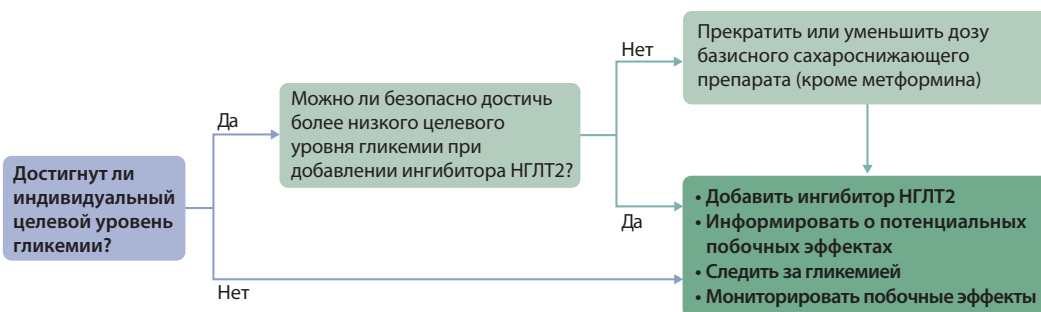


Рисунок 24 | Алгоритм начала терапии ингибиторами НГЛТ2 у пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, которые уже получают лечение сахароснижающими препаратами. НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, сахарный диабет 2 типа; ХБП, хроническая болезнь почек.

- Практический совет 4.2.2:** Для пациентов, у которых дополнительное снижение уровня глюкозы может увеличить риск развития гипогликемии (например, у тех, кто лечится инсулином или сульфонилмочевинной и в настоящее время достигает целевых показателей гликемии), может потребоваться прекратить или уменьшить дозу сахароснижающего препарата, кроме метформина, чтобы иметь возможность добавить иНГЛТ2.
- Практический совет 4.2.3:** При выборе иНГЛТ2 следует уделять приоритетное внимание препаратам с подтвержденным положительным воздействием на почки или сердечно-сосудистую систему и учитывать рСКФ.
- Практический совет 4.2.4:** разумно временно отменять иНГЛТ2 во время длительного голодания, хирургических вмешательств или серьезных заболеваний (когда пациенты могут подвергаться большому риску развития кетоза).
- Практический совет 4.2.5:** если пациент подвержен риску гиповолемии, рассмотрите возможность уменьшения дозировки тиазидовых или петлевых диуретиков перед началом лечения иНГЛТ2, проинформируйте пациентов о симптомах гиповолемии и снижения артериального давления, а также проследите за волевым статусом после начала применения препарата.
- Практический совет 4.2.6:** с началом лечения иНГЛТ2 может произойти обратимое снижение рСКФ и, как правило, это не является показанием к прекращению терапии.
- Практический совет 4.2.7:** после начала приема иНГЛТ2 разумно продолжать лечение ими, даже если рСКФ падает ниже 30 мл/мин на 1,73 м², за исключением случаев, когда такое лечение не переносимо для пациентов или начата заместительная почечная терапия.
- Практический совет 4.2.8:** применение иНГЛТ2 не было должным образом изучено у реципиентов почечного трансплантата, которым эти препараты могут быть полезны, но которые вследствие проводимой иммуносупрессии потенциально подвержены повышенному риску инфекций; поэтому рекомендация использовать иНГЛТ2 не относится к реципиентам почечного трансплантата (см. Рекомендацию 4.2.1).

4.3 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)

Рекомендация 4.3.1: пациентам с СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных целевых показателей гликемии, несмотря на применение метформина и иНГЛТ2, или тем, кто не может принимать эти препараты, мы рекомендуем препараты АР ГПП-1 длительного действия (1B).

- Практический совет 4.3.1:** При выборе АР ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденным положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему.
- Практический совет 4.3.2:** Чтобы свести к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, начните с низкой дозы АР ГПП-1 и постепенно увеличивайте ее (Рисунок 27).
- Практический совет 4.3.3:** АР ГПП-1 не следует применять в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).
- Практический совет 4.3.4:** при монотерапии АР ГПП-1 риск развития гипогликемии, как правило, низкий, но он повышается, если АР ГПП-1 используется одновременно с другими лекарственными препаратами, такими как сульфонилмочевина или инсулин. Возможно, потребуется уменьшение дозы сульфонилмочевины и/или инсулина.

	Дозировка	Коррекция для ХБП
Дулаглутид	0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Использовать при рСКФ >15 мл/мин на 1,73 м ²
Эксенатид	10 мкг два раза в сутки	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Эксенатид пролонгированного действия	2 мг один раз в неделю	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Лираглутид	0,6 мг, 1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Ликсисенатид	10 мкг и 20 мкг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (инъекционный)	0,5 мг и 1 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (пероральный)	3 мг, 7 мг или 14 мг в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП

Рисунок 27 | Дозирование доступных АР ГПП-1 и изменение дозировок при ХБП. ХБП, хроническая болезнь почек; КлКр, клиренс креатинина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

Глава 5. Подходы к ведению пациентов с диабетом и ХБП

5.1 Образовательные программы по самоконтролю

Рекомендация 5.1.1: мы рекомендуем внедрить структурированную образовательную программу по самоконтролю для оказания помощи больным с диабетом и ХБП (Рисунок 28) (1С).

Основные цели:

Улучшение знаний, убеждений и навыков, связанных с диабетом
Улучшение самоконтроля и самомотивации
Поощрение принятия и поддержания здорового образа жизни
Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
Повышение вовлеченности в медикаментозное лечение, мониторинг уровня глюкозы и скрининг осложнений
Снижение рисков с целью предотвращения (или более эффективного лечения) осложнений диабета
Повышение эмоционального и психологического благополучия, удовлетворенности лечением и качества жизни

Рисунок 28 | Ключевые задачи эффективных образовательных программ по самоконтролю при диабете. Воспроизведено из: *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 6, Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations, 130–142, Copyright © 2018, with permission from Elsevier [332].

Практический совет 5.1.1: органы здравоохранения должны рассмотреть возможность внедрения структурированной программы по самоконтролю для больных диабетом и ХБП с учетом местных условий, культуры и наличия ресурсов.

5.2 Командный подход к интегрированной помощи

Рекомендация 5.2.1: мы предлагаем органам, определяющим политику здравоохранения, и руководителям учреждений внедрить командный подход к оказанию интегрированной помощи, ориентированный на оценку рисков и расширение прав и возможностей пациентов для оказания всесторонней помощи больным диабетом и ХБП (2В).

Практический совет 5.2.1: Интегрированная медицинская помощь, основанная на командном подходе, должна осуществляться врачами и другим персоналом (например, обученными медсестрами, диетологами, фармацевтами, медицинскими и общественными работниками и экспертами-консультантами, предпочтительно со знанием вопросов, касающихся ХБП) при поддержке органов здравоохранения (Рисунок 33).



Рисунок 33 | Командный подход к интегрированной помощи, предоставляемой врачами и другим персоналом при поддержке органов, определяющих политику здравоохранения. АД, артериальное давление; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Глава 1: Комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП

1.1 Комплексное ведение диабета и ХБП

Оптимальное ведение ХБП при диабете – это сложная, мультидисциплинарная, межфункциональная командная работа, требующая объединения лечения диабета в общей врачебной практике или диабетологии с лечением ХБП в нефрологической практике. Поскольку у лиц с диабетом и ХБП часто наблюдается мультиморбидность, оказание им помощи требует, как правило, привлечения врачей иных специальностей, включая офтальмологов, неврологов, хирургов-ортопедов, кардиологов, и многих других. Пациент находится в центре внимания команды, состоящей из врачей, медсестер, диетологов, инструкторов, лаборантов, ортопедов, членов семьи и, возможно, еще многих других – в зависимости от местной организации и структуры медицинской помощи. В настоящих рекомендациях обоснование и организация этой модели лечения хронических заболеваний описаны в разделе 5.2: Командный подход к интегрированной помощи.

Структурированное обучение имеет решающее значение для вовлечения больных диабетом и ХБП в программы самоконтроля и для их участия в принятии необходимых совместных решений относительно плана лечения. Было предложено несколько моделей, описанных в главе 5. Для того чтобы обучение было эффективным, важно, чтобы оно было структурированным, контролируемым, индивидуализированным и поддающимся оценке.

Лица с диабетом и ХБП подвержены риску развития острых осложнений, связанных с диабетом, таких как гипогликемия и диабетический кетоацидоз; отдаленных осложнений, таких как ретинопатия, невропатия и диабетическая стопа; риску почечной недостаточности с необходимостью проведения диализа или трансплантации; и, в особенности, риску сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемию, аритмию и сердечную недостаточность. Таким образом, всесторонняя помощь при диабете включает помимо коррекции гипергликемии также регулярный скрининг для выявления этих осложнений и коррекцию многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как гипертензия, дислипидемия, ожирение) и факторов, связанных с образом жизни, включая питание, курение и физическую активность.

Аспирин, как правило, следует применять на протяжении всей жизни для вторичной профилактики у лиц с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1], а двойную антитромбоцитарную терапию – у пациентов после острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного

вмешательства в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Аспирин может рассматриваться и для первичной профилактики у лиц с высоким риском [1], но следует учитывать баланс с повышенным риском кровотечений, в том числе тромбоцитопатию при низкой СКФ [3]. Хотя риск тромботических и эмболических осложнений высок, оптимальная антитромбоцитарная и антитромботическая терапия при диабете и ХБП недостаточно изучена [4].

Наблюдательное исследование СД2 в Швеции продемонстрировало, как риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности зависят от количества неконтролируемых факторов риска [5]. Для устранения этих факторов риска необходимо многофакторное вмешательство, состоящее из изменения образа жизни, включая содействие отказу от курения, консультирование по вопросам питания, физическую активность и фармакологические вмешательства. Исследования у больных СД2 и ранними стадиями ХБП продемонстрировали долгосрочные преимущества многофакторного вмешательства в отношении развития микрососудистых и макрососудистых осложнений и смертности [6, 7]. Проводимые в настоящее время исследования могут открыть новые возможности [8].

Эти рекомендации посвящены отдельным темам, по которым могут быть предоставлены научно обоснованные руководства; в них не рассматриваются такие темы, как артериальное давление и контроль липидов, поскольку они изложены в других рекомендациях KDIGO. Однако ведение ХБП при диабете требует контроля множества факторов риска и должно быть направлено на все факторы риска, упомянутые выше, а также указанные на Рисунке 2.

В целом данные рекомендации построены таким образом, чтобы их можно было применять у широкого круга пациентов с диабетом и ХБП. Рассматриваются как СД1, так и СД2, при этом при необходимости выделяются различия в подходах к их лечению. Медикаментозная коррекция гликемии – это один из аспектов лечения, который существенно отличается в зависимости от типа диабета. Существует значительная разница в доказательной базе, поэтому данное руководство включает научно обоснованные рекомендации по медикаментозной сахароснижающей терапии при СД2 и ХБП. Что касается медикаментозной сахароснижающей терапии при СД1 на основе инсулина, мы отсылаем пользователей к существующим рекомендациям диабетических организаций. Рабочая группа рассматривала оказание помощи пациентам с ХБП любой степени тяжести, пациентам с трансплантированной почкой и пациентам, получавшим лечение гемодиализом

или перитонеальным диализом. В соответствии с действующими рекомендациями KDIGO ХБП определяется как устойчивое повышенная экскреция альбумина с мочой (≥ 30 мг/г [3 мг/ммоль] креатинина), устойчиво сниженная рСКФ (рСКФ < 60 мл/мин на $1,73$ м²) или оба эти феномена, наблюдаемые в течение более чем 3 месяцев.

Практический совет 1.1.1: пациенты с диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) должны получать лечение с применением стратегии все-сторонней помощи, направленной на снижение риска прогрессирования болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний (Рисунок 2).

По мере того, как функция почек ухудшается и развиваются более поздние стадии ХБП, нередко возникает необходимость коррекции типов и дозировок лекарственных препаратов. Кроме того, доминирующее значение приобретают лечение анемии, минерально-костных нарушений, нарушений водно-электролитного баланса и, в конечном счете, диализ и трансплантация. Поскольку эти темы освещены в других рекомендациях KDIGO, они не рассматриваются в настоящем руководстве. Однако, насколько это возможно, для ХБП всех степеней тяжести пред-

ставлены рекомендации в отношении выбранных тем, в частности, по вопросам мониторинга диабета, контроля гликемии и блокады РАС, а также факторов, связанных с образом.

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы дополнительные исследования для предотвращения прогрессирования ХБП и ССЗ [8].

1.2 Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

Рекомендация 1.2.1: мы рекомендуем начинать лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) у пациентов с диабетом, артериальной гипертензией и альбуминурией и титровать эти препараты до максимально допустимой дозы при хорошей переносимости (1B).

В данной рекомендации придается большее значение потенциальным преимуществам блокады РАС с помощью иАПФ или БРА для замедления прогрессирования ХБП у пациентов с диабетом и относительно меньшее значение побочным эффектам этих препаратов и необходимости контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Умеренно или тяжелая альбуминурия связана с повышенным риском почечных и сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с нормальной экскрецией альбумина. Исследования IRMA-2 [9] «Применение ирбесартана у больных диабетом II типа, сопровождающегося микроальбуминурией» и INNOVATION [10] «От начальной стадии к явным проявлениям: блокатор ангиотензина II, телмисартан, исследование диабетической нефропатии при диабете 2 типа» были плацебо-контролируемыми исследованиями с участием пациентов с СД2 и умеренной альбуминурией (30-300 мг/г [3 -30 мг/ммоль]). Они были построены таким образом, чтобы определить, снижает ли у пациентов с диабетом блокада РАС риск прогрессирования ХБП, определяемый как развитие тяжелой альбуминурии (> 300 мг/г [30 мг/ммоль]). Исследование IRMA-2 показало, что лечение БРА (ирбесартаном) ассоциировано с дозозависимым снижением риска прогрессирования ХБП с почти 3-кратным снижением риска при самой высокой дозе (300 мг в сутки) через 2 года наблюдений [9]. Этот эффект не зависел от гипотензивных свойств ирбесартана. В исследовании INNOVATION другой БРА (телмисартан) был ассоциирован с меньшей частотой развития явной нефропатии по сравнению плацебо после 1 года наблюдений [10]. В этом исследовании телмисартан также значительно снижал уровень артериального давления, однако после



Рисунок 2 | Управление факторами риска развития почечной и сердечно-сосудистой патологии. Контроль гликемии базируется на применении инсулина при диабете 1 типа, и комбинации метформина и ингибиторов НГЛТ2 (иНГЛТ2) при диабете 2 типа если рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73$ м². иНГЛТ2 рекомендуются пациентам с диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП). Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС) рекомендуются пациентам с альбуминурией и артериальной гипертензией. Аспирин, как правило, должен применяться для вторичной профилактики у лиц с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями на протяжении всей жизни и может рассматриваться в качестве первичной профилактики у лиц с высоким уровнем риска; двойная антиагрегантная терапия используется у пациентов после острого коронарного синдрома или чрескожного коронарного вмешательства. НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; РАС, ренин-ангиотензиновая система.

корректировки разницы в уровнях артериального давления между группами плацебо и лечения положительный эффект телмисартана в замедлении прогрессирования до явной нефропатии сохранялся.

Кроме того, было показано, что положительный эффект от блокады РАС распространяется и на пациентов с тяжелой альбуминурией. Два знаковых исследования – IDNT [11] «Исследование клинической эффективности ирбесартана при диабетической нефропатии» и RENAAL [12] «Влияние антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана на функциональное состояние почек при инсулин-независимом сахарном диабете» были проведены у пациентов с СД2 и ХБП, имеющих альбуминурию более 1 г/сут. В исследовании IDNT лечение ирбесартаном привело к снижению риска удвоения сывороточного креатинина на 33% по сравнению с плацебо и было ассоциировано с незначительным снижением частоты терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН), которое не зависело от артериального давления. В исследовании RENAAL лозартан в сочетании с «традиционным» антигипертензивным лечением значительно снижал частоту удвоения сывороточного креатинина, тХПН и смертности по сравнению с плацебо (на 16% для каждого исхода). Ренопротективный эффект лозартана также превышал эффект, обусловленный небольшими различиями артериального давления между группами лечения.

В результате, в обновленном Кокрейновском систематическом обзоре [13], проведенном группой по анализу доказательств (ГпАД), было установлено, что применение иАПФ или БРА у пациентов с диабетом и ХБП было ассоциировано с замедлением прогрессирования ХБП, оцениваемым по развитию тяжелой альбуминурии (отношение рисков [ОР]: 0,45; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,29-0,69 и ОР: 0,45; 95% ДИ: 0,35-0,57, соответственно) или удвоением уровня креатинина в сыворотке крови (ОР: 0,68; 95% ДИ: 0,47-1,00 и ОР: 0,84; 95% ДИ: 0,72-0,98, соответственно) (дополнительные таблицы S4 [14-43] и S5 [11, 31, 36, 44-48]).

И иАПФ, и БРА, как правило, хорошо переносятся. Проведенные систематические обзоры показали, что лечение с применением иАПФ и БРА практически не имеет различий в возникновении серьезных побочных эффектов. Однако применение иАПФ было ассоциировано с развитием ангионевротического отека, при этом средневзвешенная частота встречаемости составила 0,30% (95% ДИ: 0,28-0,32), о чем сообщалось в одном систематическом обзоре [49]. Сухой кашель также является известным побочным эффектом применения иАПФ. Было высказано предположение, что ангионевротический отек и кашель обусловлены ингибированием АПФ-зависимой деградации брадикинина, и можно рассмотреть возможность перевода пациентов с этими осложнениями на БРА, для которых частота возникновения

ангионевротического отека существенно не отличается от таковой у плацебо (БРА: 0,11%; 95% ДИ: 0,09-0,13 по сравнению с плацебо: 0,07%; 95% ДИ: 0,05-0,09).

Дозозависимый эффект снижения альбуминурии, аналогичный описанному в исследовании IRMA-2, был продемонстрирован еще в нескольких исследованиях с применением иАПФ и БРА, но и побочные эффекты увеличивались с увеличением доз. Таким образом, лечение следует начинать с низкой дозы с повышением до максимально допустимой дозы, которая переносима для пациента. Апостериорный анализ рандомизированных исследований и наблюдательных когорт показал, что первоначальное более значительное снижение альбуминурии ассоциировано с лучшими отдаленными исходами [50, 51].

Качество доказательств. Общее качество доказательств было оценено как среднее. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), которых сравнивали иАПФ с плацебо/стандартом лечения, качество доказательств критических исходов, таких как общая летальность, прогрессирование умеренной или тяжелой альбуминурии, и удвоение сывороточного креатинина, было средним (Дополнительная таблица S4). В РКИ, которых сравнивали БРА с плацебо/стандартом лечения, качество доказательств также было средним для этих критических исходов (Дополнительная таблица S5). В обеих ситуациях качество доказательств было первоначально понижено до среднего из-за серьезных ограничений проведенных исследований с нечетким раскрытием порядка распределения пациентов между группами. О других исходах, таких как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистые осложнения и серьезные нежелательные явления информация в этих исследованиях минимальная. Неточность и другие недостатки исследований снизили качество доказательств указанных исходов до низкого. Общее качество доказательств определялось критическими исходами: удвоением сывороточного креатинина и прогрессированием альбуминурии, а не сердечно-сосудистыми исходами или побочными эффектами из-за отсутствия в исследованиях данных об этих исходах.

Ценности и предпочтения. Прогрессирование ХБП до почечной недостаточности, возможность избежать или отложить начало диализной терапии, а также предполагаемые риски, связанные с диализом, были признаны критически важными для пациентов. Кроме того, побочные эффекты терапии иАПФ или БРА, а также необходимость мониторинга артериального давления, сывороточного креатинина и калия были признаны важными и приемлемыми для большинства пациентов. Таким образом, рабочая группа пришла к выводу, что большинство, если не все пациенты предпочли бы получать лечение блокадой РАС с помощью иАПФ или БРА с нефропротективной целью, чем отказаться

от лечения. Эта рекомендация применима как к пациентам с СД1, так и к СД2, а также к реципиентам почечного трансплантата; однако эта рекомендация не распространяется на пациентов, находящихся на диализе.

Имеющиеся доказательства не демонстрируют более высокую эффективность иАПФ по сравнению с лечением БРА и наоборот, и выбор между этими двумя классами препаратов будет зависеть от других факторов, включая предпочтения пациентов, стоимость, доступность генериков и профили побочных эффектов отдельных препаратов. Кашель, вызванный иАПФ, является преобладающей причиной непереносимости этого класса препаратов, от него страдают около 10% пациентов [52]. В клинической практике такие пациенты часто переходят на БРА, чтобы не потерять нефропротективные эффекты блокады РАС, хотя улучшение переносимости в РКИ не оценивалось.

Использование ресурсов и прочие затраты. Генерические препараты как иАПФ, так и БРА широко доступны по низкой цене во многих странах мира. Кроме того, те, и другие включены в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [53].

Аспекты применения/внедрения. И иАПФ, и БРА являются сильнодействующими лекарственными средствами и могут вызывать гипотензию, гиперкалиемию и повышение уровня сывороточного креатинина. Ингибирование действия альдостерона и его влияние на дилатацию эфферентных артериол может привести к гиперкалиемии и повышению уровня креатинина у пациентов со стенозом почечных артерий. Следовательно, при начале использования блокаторов РАС и при каждом изменении дозы препаратов, следует контролировать артериальное давление, уровень калия и креатинина в сыворотке крови. Изменения артериального давления, калия и функции почек обычно обратимы при отмене препаратов или уменьшении дозы.

На Рисунке 3 представлены наиболее распространенные доступные иАПФ и БРА, а также соответствующие рекомендованные начальные и максимальные дозы, основанные на их гипотензивном эффекте, а также необходимость коррекции дозы при снижении функции почек. Это лишь предлагаемое руководство, и составы и дозы могут отличаться в зависимости от регулирующих органов.

Применение иАПФ и БРА связано с повышенным риском неблагоприятного воздействия на плод во время беременности. Женщинам, которые планируют беременность или которые забеременели во время лечения блокаторами РАС, следует прекратить прием препарата (см. Практический совет 1.2.4).

Обоснование

Наличие альбуминурии связано с повышенным риском прогрессирования ХБП и развития почеч-

ной недостаточности у пациентов с ХБП и диабетом. Было также продемонстрировано, что степень альбуминурии коррелирует с риском развития почечной недостаточности, и что как иАПФ, так и БРА показали свою эффективность в снижении альбуминурии и даже в обратном развитии умеренной альбуминурии. Было документально подтверждено, что эффект снижения альбуминурии зависит от дозы (также как и побочные эффекты). Таким образом, для достижения максимального эффекта следует начинать с низкой дозы, а затем увеличивать ее до самой высокой переносимой и рекомендованной дозы. В множестве РКИ было продемонстрировано улучшение почечных исходов независимо от антиальбуминурического эффекта. Кроме того, оба препарата хорошо переносятся, а преимущества лечения перевешивают неудобства, связанные с необходимостью контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови после начала приема или изменения дозы препарата. Таким образом, в данной рекомендации придается большее значение доказательствам среднего качества, свидетельствующим о том, что блокада РАС с помощью иАПФ или БРА замедляет скорость утраты функции почек у пациентов с ХБП и диабетом, при этом в ней придается относительно меньшее значение побочным эффектам этих препаратов и необходимости контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Это сильная рекомендация, поскольку рабочая группа пришла к выводу, что замедление прогрессирования ХБП и профилактика почечной недостаточности будут критически важны для пациентов, и большинство, если не все пациенты будут готовы начать лечение с помощью иАПФ или БРА. Рабочая группа также пришла к выводу, что подавляющее большинство врачей готовы будут начинать лечение блокаторами РАС и увеличивать дозы препаратов до максимально допустимой или переносимой с учетом благоприятного нефропротективного эффекта, хорошего знакомства с этими препаратами и их хорошего профиля безопасности.

Практический совет 1.2.1: для пациентов с диабетом, альбуминурией и нормальным артериальным давлением можно рассматривать лечение иАПФ или БРА.

Преимущества блокады РАС были менее изучены у пациентов с диабетом и ХБП без артериальной гипертензии. В исследованиях IDNT [11] и IRMA-2 [9] были задействованы исключительно пациенты с СД2 и артериальной гипертензией, и лишь небольшой процент (3,5%) пациентов в исследовании RENAAL, и 30,9% (163 из 527) рандомизированных пациентов в исследовании INNOVATION имели нормальное артериальное давление, что позволяет предположить, что использование блокады РАС может быть эффективным для пациентов, не страдающих арте-

Препарат		Начальная доза	Максимальная суточная доза	Почечная недостаточность
Ингибиторы АПФ	Беназеприл	10 мг 1 раз в сутки	80 мг	КлКр ≥ 30 мл/мин: коррекция дозы не требуется. КлКр < 30 мл/мин: уменьшить начальную дозу до 5 мг перорально один раз в сутки для взрослых. Исходное вещество не выводится при гемодиализе
	Каптоприл	12,5-25 мг 2-3 раза в сутки	Обычно 50 мг 3 раза в сутки (может достигать до 450 мг/сут)	Период полувыведения увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью КлКр 10-50 мл/мин: применять 75% от нормальной дозы каждые 12-18 часов. КлКр < 10 мл/мин: применять 50% от нормальной дозы каждые 24 часа. Гемодиализ: применять после диализа. Около 40% препарата выводится при гемодиализе
	Эналаприл	5 мг 1 раз в сутки	40 мг	КлКр ≤ 30 мл/мин: у взрослых пациентов, уменьшить начальную дозу до 2,5 мг один раз в сутки по 2,5 мг перорально после гемодиализа – в дни диализа; дозировка в дни без диализа должна быть скорректирована в зависимости от клинического ответа.
	Фозиноприл	10 мг 1 раз в сутки	80 мг	Нет необходимости в корректировке дозы Плохо выводится при гемодиализе
	Лизиноприл	10 мг 1 раз в сутки	40 мг	КлКр 10-30 мл/мин: уменьшить начальную рекомендованную дозу на 50% для взрослых. Макс: 40 мг/сут КлКр < 10 мл/мин: уменьшить начальную дозу до 2,5 мг перорально один раз в сутки. Макс: 40 мг/сут
	Периндоприл	2 мг 1 раз в сутки	8 мг	Применение не рекомендуется при КлКр < 30 мл/мин Периндоприл и его метаболиты выводятся при гемодиализе
	Квинаприл	10 мг 1 раз в сутки	80 мг	КлКр 61-89 мл/мин: начать с 10 мг один раз в сутки КлКр 30-60 мл/мин: начать с 5 мг один раз в сутки КлКр 10-29 мл/мин: начать по 2,5 мг один раз в сутки КлКр < 10 мл/мин: недостаточно данных для рекомендации дозы Около 12% исходного вещества удаляется при гемодиализе
	Рамиприл	2,5 мг 1 раз в сутки	20 мг	Назначать 25% от нормальной дозы, когда КлКр < 40 мл/мин Минимально выводится при гемодиализе
	Трандолаприл	1 мг 1 раз в сутки	4 мг	КлКр < 30 мл/мин: уменьшите начальную дозу до 0,5 мг/сут
Блокаторы рецептора ангиотензина	Азилсартан	20-80 мг 1 раз в сутки	80 мг	Коррекция дозы не требуется пациентам с легкой или тяжелой степенью нарушения функции почек или почечной недостаточностью
	Кандесартан	16 мг 1 раз в сутки	32 мг	У пациентов с КлКр < 30 мл/мин AUC и C _{макс} были примерно удвоены при повторном приеме. Не выводится при гемодиализе
	Ирбесартан	150 мг 1 раз в сутки	300 мг	Коррекция дозы не требуется. Не выводится при гемодиализе
	Лозартан	50 мг 1 раз в сутки	100 мг	Коррекция дозы не требуется. Не выводится при гемодиализе
	Олмесартан	20 мг 1 раз в сутки	40 мг	AUC увеличивается в 3 раза у пациентов с КлКр < 20 мл/мин. Начальная коррекция дозы не рекомендуется пациентам с умеренной или выраженной степенью нарушения функции почек (КлКр < 40 мл/мин). Не изучалось у пациентов на диализе
	Телмисартан	40 мг 1 раз в сутки	80 мг	Коррекция дозы не требуется. Не выводится при гемодиализе
	Валсартан	80 мг 1 раз в сутки	320 мг	Коррекция дозы не предусмотрена при КлКр < 30 мл/мин; применять с осторожностью. Незначительно выводится при гемодиализе

Рисунок 3 | Различные препараты иАПФ и БРА. Рекомендации по дозировке получены в Справочной службе врача и/или по материалам Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, и основаны на информации из аннотаций препаратов, зарегистрированных в США. Рекомендации по дозировке могут отличаться в зависимости от страны и регулирующих органов. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента; C_{макс}, максимальная или пиковая концентрация; КлКр, клиренс креатинина; AUC, площадь под кривой.

риальной гипертензией [10, 12]. И поскольку имеется сильная корреляция между тяжестью альбуминурии и риском развития почечной недостаточности в этой группе пациентов, а также с учетом того, что блокада РАС снижает тяжесть альбуминурии, рабочая группа пришла к выводу, что лечение с помощью иАПФ и БРА может быть эффективным для пациентов

с диабетом и альбуминурией даже не страдающих артериальной гипертензией. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что лечение с помощью иАПФ и БРА неэффективно для пациентов, не имеющих ни альбуминурии ни артериальной гипертензии. У пациентов с СД1, не имевших альбуминурии и артериальной гипертензии ни иАПФ, ни БРА

не замедляли прогрессирование гистологических признаков диабета и ХБП, и не снижали частоту развития альбуминурии на протяжении 5 лет [35]. У пациентов с СД2 без альбуминурии и повышения артериального давления (с нормальным или хорошо контролируемым на фоне лечения артериальным давлением) умеренная альбуминурия при применении БРА развивалась реже, однако частота сердечно-сосудистых событий увеличивалась [54]. Обзор показал, что в 6 исследованиях, проведенных у пациентов с СД2 и нормоальбуминурией на фоне блокады РАС прогрессирование альбуминурии отмечалось реже, но у большинства пациентов была артериальная гипертензия [55].

Пациенты с диабетом и артериальной гипертензией имеют меньший риск прогрессирования ХБП, если экскреция альбумина с мочой в норме (<30 мг/г [3 мг/ммоль] креатинина), и имеющиеся данные не демонстрируют явного клинического преимущества ингибирования РАС для прогрессирования ХБП в этой группе пациентов. Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний является наиболее важной целью контроля артериального давления при нормальной экскреции альбумина с мочой, и в этой ситуации подходят различные классы антигипертензивных средств (включая ингибиторы РАС, диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов).

Практический совет 1.2.2: следить за изменениями артериального давления, сывороточного креатинина и сывороточного калия в течение 2-4 недель после начала терапии или увеличения дозы иАПФ или БРА (Рисунок 4).

И иАПФ, и БРА являются мощными антигипертензивными средствами, которые противодействуют сосудосуживающим эффектам ангиотензина II. Более того, блокирование действия ангиотензина II вызывает избирательно большую вазодилатацию эфферентных артериол клубочков, что приводит к снижению внутриклубочкового давления, поэтому происходит закономерное снижение СКФ и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Кроме того, блокада РАС ингибирует действие альдостерона, что приводит к большей склонности к гиперкалиемии. Повышение уровня сывороточного креатинина, если оно происходит, обычно случается в течение первых 2 недель после начала лечения, и креатинин должен стабилизироваться в течение 2-4 недель при нормальном потреблении натрия и жидкости [56]. Поэтому следует проводить мониторинг для выявления симптомов гипотензии, гиперкалиемии и чрезмерного повышения уровня креатинина спустя 2-4 недели после начала приема или изменения дозы препарата, в зависимости от наличия ресурсов и предпочтений пациента. Более ранний лабораторный мониторинг (например, спустя 1 неделю) может быть показан пациентам с вы-

соким риском гиперкалиемии вследствие исходно низкой рСКФ, эпизодов гиперкалиемии в анамнезе или погранично высокой концентрации калия в сыворотке крови. И наоборот, более отдаленные сроки проведения лабораторного мониторинга (например, после начала лечения, а не увеличения дозы) могут рассматриваться для пациентов с низким риском гиперкалиемии (например, для пациентов с нормальным уровнем рСКФ и калия в сыворотке крови).

Практический совет 1.2.3: продолжать терапию иАПФ или БРА, если уровень креатинина в сыворотке крови не повысился более чем на 30% в течение 4 недель после начала терапии или увеличения дозы (Рисунок 4).

Повышение уровня креатинина в сыворотке крови не должно быть препятствием для использования иАПФ или БРА у пациентов с сахарным диабетом и ХБП, в том числе с предсуществующими заболеваниями почек [33]. Более того, в клинических исследованиях были высказаны предположения, что наибольшее замедление прогрессирования заболевания почек происходит у пациентов с самой низкой рСКФ в начале исследования [30, 57]. Обзор 12 РКИ, в которых оценивалось прогрессирование заболевания почек у пациентов с предсуществующей ХБП, продемонстрировал сильную взаимосвязь между резким повышением уровня сывороточного креатинина до 30% от исходного уровня, который затем стабилизировался в течение 2 месяцев после начала терапии иАПФ, и длительным сохранением функции почек [56].

Наиболее распространенной причиной резкого повышения уровня креатинина после применения блокаторов РАС является снижение эффективного объема артериального кровотока, что часто происходит в условиях гиповолемии, обусловленной агрессивным применением диуретиков и низким сердечном выбросом у больных с сердечной недостаточностью, или при применении нестероидных противовоспалительных препаратов [58]. Кроме того, двусторонний стеноз почечной артерии (или стеноз почечной артерии у пациентов с единственной функционирующей почкой, включая реципиентов почечного трансплантата) также может быть причиной повышения уровня сывороточного креатинина после начала лечения блокаторами РАС, особенно у пациентов с распространенными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ) или курящих [56]. Поэтому у пациентов с резким чрезмерным повышением уровня креатинина ($>30\%$) клиницист должен оценить возможные причины, указанные выше, в том числе и с использованием визуализирующих методов диагностики двустороннего стеноза почечной артерии, чтобы иметь возможность продолжить лечение иАПФ или БРА после устранения этих факторов.

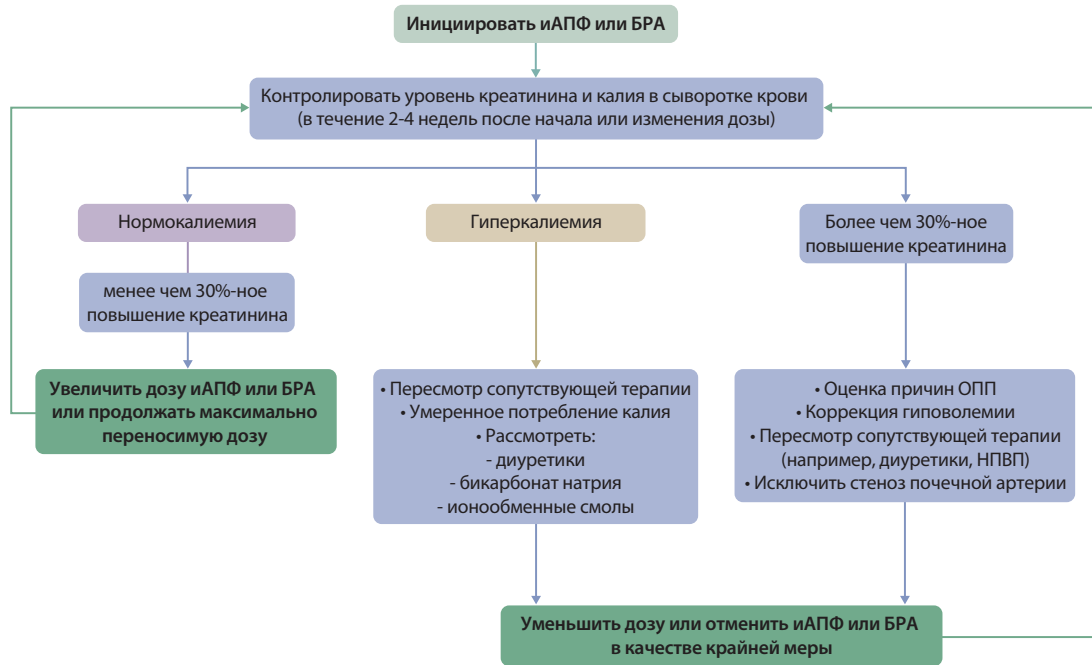


Рисунок 4 | Мониторинг сывороточного креатинина и калия во время лечения иАПФ или БРА: коррекция дозы и мониторинг побочных эффектов. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ОПП, острое повреждение почек; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты.

Практический совет 1.2.4: рекомендовать женщинам, получающим терапию иАПФ или БРА, использовать противозачаточные средства и прекратить прием этих препаратов женщинам, которые планируют беременность или забеременели.

Применение препаратов, блокирующих РАС, связано с неблагоприятными последствиями для плода и новорожденного, особенно при применении во втором и третьем триместрах беременности. Ассоциация с воздействием в течение первого триместра менее достоверна.

Систематический обзор 72 опубликованных клинических наблюдений и серий наблюдений, включающий 186 случаев внутриутробного воздействия блокаторов РАС, показал, что у 48% новорожденных, подвергшихся воздействию иАПФ, и у 87% новорожденных, подвергшихся воздействию БРА, развились осложнения [59], причем отдаленные исходы наблюдались у 50% подвергшихся воздействию новорожденных. При воздействии как иАПФ, так и БРА частота неонатальных осложнений была выше при приеме этих препаратов во втором и третьем триместрах беременности. Наиболее распространенные осложнения связаны с нарушениями функции почек плода или новорожденного, приводящими соответственно к олигогидрамниону в течение беременности и почечной недостаточности после рождения [60, 61]. К другим осложнениям относятся гипоплазия легких, респираторный дистресс-синдром, незаращение Боталлова протока, гипоплазия костей черепа, дефекты конечностей, це-

ребральные осложнения, ограничения роста плода, а также выкидыши или перинатальная смерть [59].

Данные о воздействии в первом триместре беременности и его связи с осложнениями у плода или новорожденного менее последовательны.

Первая доступная информация о вреде была получена в результате эпидемиологической оценки данных Medicaid о 29507 младенцах, родившихся в период с 1985 по 2000 год [62]. Исследование продемонстрировало, что риск возникновения серьезных врожденных пороков развития, преимущественно сердечно-сосудистых и неврологических аномалий, был значительно повышен среди младенцев, подвергшихся воздействию иАПФ в первом триместре по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию антигипертензивных препаратов. Однако были и другие исследования, которые не продемонстрировали такой связи с применением иАПФ в первом триместре после корректировки с учетом основных характеристик заболеваний, особенно гипертензии в первом триместре [63]. Основной недостаток большинства исследований, которые показали отрицательную связь с воздействием в первом триместре, состоит в том, что в них не учитывались врожденные пороки развития в случаях выкидышей, прерывания беременности или мертворождения. Поэтому возможность тератогенеза при воздействии иАПФ или БРА в первом триместре беременности не может быть решительно опровергнута, и при назначении этих препаратов женщинам детородного возраста следует проявлять осторожность.

Таким образом, рабочая группа считает, что женщинам, планирующим беременность, следует избегать лечения иАПФ и БРА. Кроме того, женщины детородного возраста должны быть надлежащим образом проинформированы о рисках воздействия иАПФ и БРА во время беременности и о необходимости использования эффективных противозачаточных средств. Женщины, которые забеременели во время лечения блокаторами РАС, должны немедленно прекратить прием препарата и находиться под наблюдением врача для выявления осложнений у плода и новорожденного.

Практический совет 1.2.5: гиперкалиемию, связанную с применением иАПФ или БРА, часто можно контролировать с помощью мер по снижению уровня калия в сыворотке крови, а не посредством уменьшения дозы или немедленного прекращения приема иАПФ или БРА (Рисунок 4).

Преимущества применения иАПФ и БРА в отношении сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с ХБП и диабетом, гипертензией и альбуминурией диктуют необходимость продолжать эту терапию во всех случаях, когда это только возможно. Гиперкалиемию является известным осложнением блокады РАС и встречается примерно у 10% амбулаторных пациентов [64] и у 38% госпитализированных пациентов [65], принимающих иАПФ. Факторы риска развития включают ХБП, диабет, декомпенсированную застойную сердечную недостаточность, гиповолемию, пожилой возраст и прием сопутствующих препаратов, влияющих на экскрецию калия почками [66]. Однако пациенты с этими факторами риска – это те же самые пациенты, для которых можно ожидать и наибольшей пользы от применения блокаторов РАС для сердечно-сосудистой системы и почек. И хотя не имеется РКИ, в которых оценивалась бы польза и вред коррекции гиперкалиемии для продолжения терапии блокадами РАС, показано, что прекращение приема блокаторов РАС или снижение их дозы было связано с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых событий в наблюдательных исследованиях [67, 68].

Таким образом, выявление пациентов с риском развития гиперкалиемии и проведение профилактических мероприятий должны позволить этим пациентам извлечь пользу из блокады РАС.

Меры по контролю высокого уровня калия включают следующее [69]:

- Умеренное потребление калия, особенно следует подчеркнуть, что больные должны избегать использования калий-содержащих заменителей соли [70] или пищевых продуктов, содержащих такие заменители.
- Пересмотр принимаемых пациентами лекарств, исключение препаратов, которые могут ухудшить почечную экскрецию калия. Следует изучить фармакологический анамнез приема безрецеп-

турных нестероидных противовоспалительных препаратов, пищевых добавок и лекарственных средств растительного происхождения, а также рекомендовать пациентам прекратить прием этих средств, если они их принимали.

- Общие меры по предотвращению запоров должны включать достаточное потребление жидкости и физические упражнения.
- Применение диуретиков для усиления экскреции калия почками [64, 71-76]. Диуретики могут вызвать острое повреждение почек (ОПП) и нарушения водно-электролитного баланса, а гипокалиемический ответ на диуретики снижается при низкой рСКФ и зависит от типа используемого диуретика. Диуретики наиболее эффективны для лечения гиперкалиемии при сопутствующей перегрузке объемом или гипертензии.
- Применение бикарбоната натрия перорально является эффективной стратегией для сведения к минимуму риска гиперкалиемии у пациентов с ХБП и метаболическим ацидозом [77]. Одновременное назначение диуретиков снизит риск перегрузки объемом, которая может быть вызвана приемом бикарбоната натрия.
- Применение ионообменных препаратов, таких как патиромер или циклосиликат циркония натрия. Каждый из этих препаратов использовали для лечения гиперкалиемии, связанной с терапией блокадой РАС, в течение 12 месяцев [78, 79]. Такое лечение можно рассмотреть, если вышеприведенные меры не позволяют контролировать уровень калия в сыворотке крови. Оба исследования продемонстрировали эффективность достижения нормокалиемии, а также и то, что лечение блокаторами РАС можно продолжать без серьезных побочных эффектов, связанных с лечением. Однако клинические исходы не оценивались; данные об эффективности и безопасности после 1 года лечения отсутствуют, а высокая стоимость и отсутствие этих лекарств в некоторых странах препятствуют их применению.

Для различных вмешательств по контролю высокого уровня калия при выборе одного из вариантов следует учитывать предшествующую полипрагмазию, стоимость того или иного лечения, и предпочтения пациента.

Практический совет 1.2.6: Уменьшить дозу или прекратить терапию иАПФ или БРА при симптомах гипотензии, при неконтролируемой гиперкалиемии, сохраняющейся несмотря на медикаментозное лечение, описанное в практическом совете 1.2.5, или для уменьшения симптомов уремии при почечной недостаточности (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <15 мл/мин на 1,73 м²).

Прекратить терапию или уменьшить дозу иАПФ или БРА у пациентов с гиперкалиемией следует

только в крайнем случае – если описанные выше меры не позволили достичь нормального уровня калия в сыворотке крови. Аналогичным образом у пациентов с симптомами гипотензии следует прекратить применение других гипотензивных препаратов прежде, чем пытаться снизить дозу иАПФ или БРА.

При применении этих препаратов у пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² требуется тщательный мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Отмена этих препаратов исключительно на основании снижения функции почек лишит многих пациентов преимуществ их применения для сердечно-сосудистой системы, особенно если можно принять меры по снижению риска развития гиперкалиемии. Однако пациентам с прогрессирующей ХБП, у которых наблюдаются симптомы уремии или опасно высокий уровень калия в сыворотке крови, целесообразно временно прекратить лечение иАПФ и БРА для устранения гемодинамического снижения рСКФ и уменьшения симптомов, чтобы дать время для подготовки к заместительной почечной терапии.

Практический совет 1.2.7: Использовать только один препарат, блокирующий РАС. Комбинация иАПФ с БРА или комбинация иАПФ/БРА с прямым ингибитором ренина потенциально опасна.

Комбинированная терапия иАПФ, БРА или прямыми ингибиторами ренина снижает артериальное давление и альбуминурию в большей степени, чем монотерапия этими препаратами. Исследования отдаленных исходов у пациентов с диабетом и ХБП не продемонстрировали благоприятного воздействия на почки или сердечно-сосудистую комбинированной терапии для блокады РАС по сравнению монотерапией ингибиторами РАС. Однако комбинированная терапия была связана с более высокой частотой гиперкалиемии и ОПП [80, 81], и поэтому для блокады РАС следует использовать только один препарат одновременно.

Практический совет 1.2.8: антагонисты минералокортикоидных рецепторов эффективны для лечения рефрактерной артериальной гипертензии, но могут вызывать гиперкалиемию или обратимое снижение клубочковой фильтрации, особенно у пациентов с низкой рСКФ.

В небольших и краткосрочных исследованиях было обнаружено, что антагонисты стероидных минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон снижают артериальное давление при резистентной гипертензии [82, 83] (определяемой как неконтролируемая гипертензия на 3 антигипертензивных препаратах, включая диуретик) и снижают альбуминурию у пациентов с диабетом с повышенной экскрецией альбумина с мочой [84]. Долгосрочных данных РКИ об улучшении клинических показателей не имеется. Кроме того, побочные

эффекты, особенно гиперкалиемия и острое обратимое снижение рСКФ [85], делают проблематичным их добавление к фоновой терапии иАПФ, БРА или диуретиками, особенно у пациентов с рСКФ <45 мл/мин на 1,73 м² [86]. Таким образом, блокада альдостерона может быть полезна преимущественно у пациентов с резистентной артериальной гипертензией без гиперкалиемии в анамнезе и с СКФ >45 мл/мин на 1,73 м². У пациентов с рСКФ 25-45 мл/мин на 1,73 м² патиномер (желудочно-кишечный катионообменник) по сравнению с плацебо облегчал переносимость спиронолактона на протяжении 12 недель. Однако отдаленные клинические преимущества и недостатки этой стратегии неизвестны [87]. Вопрос о том, могут ли новые нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов быть благоприятны при диабете и ХБП и иметь меньше побочных эффектов, является областью текущих исследований [86, 88].

Рекомендации по проведению исследований

РКИ необходимы для оценки следующего:

- Влияние применения иАПФ или БРА на исходы, определяемые как снижение альбуминурии, прогрессирование диабета и ХБП, и развитие почечной недостаточности у пациентов с диабетом, альбуминурией и нормальным артериальным давлением.
- Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на прогрессирование ХБП и развитие почечной недостаточности, а также на ССЗ у больных диабетом и ХБП. Следует также оценить опасность применения сверхмаксимальных доз в отношении гиперкалиемии, ОПП и гипотензии.
- Клинические преимущества и вред коррекции гиперкалиемии при продолжении блокады РАС по сравнению с отказом от блокады РАС.
- Средства обеспечения принятия решений о риске гиперкалиемии и тестировании при начале приема и титровании дозы блокаторов РАС, которые могут использоваться в алгоритмах мониторинга.

1.3 Отказ от курения

Рекомендация 1.3.1: мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП, употребляющим табак, отказаться от употребления табачных изделий (1D).

В данной рекомендации придается большое значение научно доказанным медицинским и экономическим преимуществам отказа от табачных изделий в общей популяции, а также отсутствию убедительного априорного обоснования того, почему эти данные не могли бы быть применимы к больным диабетом и ХБП, при этом

в рекомендации придается меньшее значение отсутствию прямых доказательств пользы для больных диабетом и ХБП в частности.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Употребление табака по-прежнему является основной причиной смертности в мире, а также известным фактором риска развития ХБП [89]. Последние данные также подчеркивают связь пассивного курения с заболеваниями почек [90]. Хотя ни в одном РКИ не изучалось влияние отказа от курения на риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХБП, наблюдательные исследования выявили вредное влияние курения на сердечно-сосудистую систему [91]. В последнее время сообщалось, что электронные системы доставки никотина, известные как электронные сигареты, увеличивают риск заболеваний легких и ССЗ [92]. Данных о воздействии электронных сигарет на лиц с заболеваниями почек немного. Таким образом, учитывая преобладание данных о пользе отказа от табака в общей популяции, медицинские работники должны проводить мониторинг потребления табачных изделий и рекомендовать пациентам с диабетом и ХБП отказаться от употребления табачных изделий.

Качество доказательств. Среди больных диабетом и ХБП последствия применения мер по отказу от курения были изучены только в одном небольшом рандомизированном перекрестном исследовании с участием в общей сложности 25 участников, 10 из которых не страдали диабетом и не были включены в анализ. Сроки проведения этого исследования были короткими: 8 часов контролируемого курения по сравнению с 8 часами воздержания от курения (у одних и тех же испытуемых) в отдельные дни. Качество доказательств данного исследования для суррогатных исходов было низким из-за значительных неточностей (только одно исследование и несколько участников). О критических клинических исходах, таких как смерть, ТПН и сердечно-сосудистые события, не сообщалось, поэтому общее качество доказательств было оценено как очень низкое (дополнительная таблица S6 [93]).

Ценности и предпочтения. Польза отказа от курения для сердечно-сосудистой системы и целесообразность попыток бросить курить были признаны наиболее важными аспектами для пациентов. Рабочая группа также сочла важным, чтобы пациенты обсуждали проблему прекращения курения во время посещения врача, несмотря на то, что есть другие важные вопросы, требующие обсуждения. По мнению рабочей группы, научно доказанные клинические преимущества воздержания от табака и доступность различных видов вмешательств в этом направлении почти во всех условиях оправдывают данную настоятельную рекомендацию.

Использование ресурсов и другие затраты. Стратегии отказа от курения включают поведенческую

психотерапию, фармакотерапию и их сочетание. Поведенческая психотерапия подразумевает мониторинг потребления табака и готовности бросить курить с последующим консультированием во время посещения клиники. Врачи должны представить доступные варианты лечения тем, кто употребляет табачные изделия, и дать рекомендации, основанные на стоимости, доступности и наличии. К ним относятся одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобренные варианты лечения, такие как никотиновая заместительная терапия (пластыри, жевательные резинки, пастилки, назальные спреи и ингаляторы) и лекарственные препараты, такие как бупропион и варениклин, с соответствующей коррекцией дозы в зависимости от функции почек. При отсутствии опыта в лечении никотиновой зависимости следует рассмотреть вопрос о направлении пациентов к специалистам.

Аспекты применения/внедрения. Мониторинг потребления табака поможет врачам выявлять лиц, относящихся к группе высокого риска. Польза воздержания от табачных изделий вряд ли будет различаться в зависимости от пола и расы. При составлении рекомендаций по лечению врачи должны учитывать доступность (при использовании никотинозамещающих препаратов) и наличие различных ресурсов. В целом эти рекомендации аналогичны рекомендациям KDIGO по ХБП 2012 года, рекомендациям Американского колледжа кардиологии (АКК)/Американской кардиологической ассоциации (АКА) по первичной профилактике ССЗ [1] и клиническому практическому руководству службы общественного здравоохранения США по лечению табакокурения и никотиновой зависимости, которые должны облегчить усилия по их реализации.

Обоснование

Потребление табака в различных формах продолжает по-прежнему вносить вклад в повышение смертности от сердечно-сосудистых и других заболеваний во многих регионах мира [94]. В популяционных исследованиях отмечено, что воздействие пассивного курения ассоциировано с более высокой распространенностью заболеваний почек и более высокой заболеваемостью. Использование электронных сигарет со временем возросло, однако их безопасность, особенно в отношении ССЗ, сомнительна, а их влияние на заболевания почек неизвестно [95, 96]. Хотя они не рекомендуются в качестве варианта лечения для тех, кто страдает табачной зависимостью, они используются людьми, которые хотели бы бросить курить. В проспективном когортном исследовании, в котором сравнивался риск ССЗ у курящих или ранее куривших пациентов с диабетом и ХБП, и у никогда не куривших пациентов с диабетом и ХБП, сообщалось о более частых сердечно-сосудистых событиях среди

бывших курильщиков и лиц, продолжающих курить [97]. Аналогичные результаты были получены в других крупных когортных исследованиях, в которых курившие пациенты с ХБП имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий, чем некурящие и бывшие курильщики. Среди населения в целом вмешательства, сочетающие фармакотерапию и поведенческую поддержку, повышают эффективность прекращения курения [98]. Хотя специальные исследования пациентов с ХБП не проводились, эти вмешательства, вероятно, окажут аналогичное благоприятное воздействие на пациентов с диабетом и ХБП [95].

Практический совет 1.3.1: врачи должны рекомендовать пациентам с диабетом и ХБП уменьшить воздействие пассивного курения.

Пассивное курение увеличивает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в общей популяции; также сообщалось о его ассо-

циации с заболеваемостью болезнями почек [90]. Поскольку распространенность курения со временем уменьшилась, а также с учетом ограничений на употребление табачных изделий, воздействие пассивного курения в некоторых странах снизилось, но в других регионах этот риск сохраняется. Поэтому при мониторинге потребления табачных изделий необходимо также оценивать воздействие пассивного курения, и пациенты, подвергающиеся значительному воздействию, должны быть проинформированы о потенциальной пользе для здоровья от снижения такого воздействия.

Рекомендации по проведению исследований

- Дальнейшее изучение безопасности, выполнимости и благоприятного воздействия различных вмешательств (например, поведенческой психотерапии и фармакотерапии) для отказа от употребления табачных изделий в клинических исследованиях.

Глава 2: Мониторинг гликемии и целевые показатели у пациентов с диабетом и ХБП

2.1 Мониторинг гликемии

Рекомендация 2.1.1: Мы рекомендуем использовать гемоглобин А1С (HbA1c) для мониторинга контроля гликемии у пациентов с диабетом и ХБП (1С).

В данной рекомендации придается большее значение потенциальным преимуществам, которые могут быть получены при точной оценке долгосрочного контроля гликемии, что, в свою очередь, может обеспечить максимальную пользу антигипергликемической терапии и свести к минимуму вред. В рекомендации придается меньшее значение неточности измерения HbA1c по сравнению с непосредственно измеренным уровнем глюкозы в крови при прогрессирующей ХБП.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Измерение уровня HbA1c является стандартом оказания помощи для долгосрочного контроля гликемии при СД1 и СД2. Долгосрочный мониторинг гликемии позволяет пациентам оценивать контроль диабета в динамике. Оценка контроля диабета необходима для достижения целевых показателей гликемии. Целевые показатели гликемии устанавливаются для предотвращения осложнений диабета и для того, чтобы избежать гипогликемии. Проведенные РКИ доказали, что достижение более низких целевых уровней HbA1c при использовании сахароснижающих препаратов уменьшает риск диабетической микроангиопатии (например, поражения почек, ретинопатии, невропатии), а в некоторых исследованиях – и риск макроангиопатии (например, сердечно-сосудистых событий) [99-103].

В Национальной программе по стандартизации гликированного гемоглобина (NGSP) был установлен процесс сертификации для эталонной калибровки измерений HbA1c [104]. Рабочая группа Международной федерации клинической химии по стандартизации HbA1c разработала конкретные критерии для анализа HbA1c на основе двух эталонных методов – масс-спектрометрии и капиллярного электрофореза с детектированием в ультрафиолетовом и видимом диапазоне частот. Данные проверки эффективности показывают, что более 97% анализов, выполненных в участвовавших лабораториях, использующих эти методы, дают результаты в пределах 6% от целевых значений NGSP [105]. Уровень HbA1c также часто измеряется с помощью портативных приборов, для которых данных проверки

эффективности недостаточно, чтобы обеспечить такую же достоверность.

В качестве вариантов для альтернативного долгосрочного контроля гликемии были предложены гликированный альбумин и фруктозамин. Эти биомаркеры отражают уровень гликемии за более короткий период времени (2-4 недели) по сравнению с HbA1c из-за более короткого времени их выживания в крови. В наблюдательных исследованиях гликированный альбумин был ассоциирован с общей летальностью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов получающих терапию хроническим гемодиализом [106]. Однако по сравнению с фактическим уровнем глюкозы в крови, анализ гликированного альбумина может давать ошибки из-за гипоальбуминемии – состояния часто наблюдающегося у пациентов с ХБП вследствие потерь белка с мочой или нарушенного питания, а также на фоне лечения перитонеальным диализом [107]. Гипоальбуминемия и другие факторы могут влиять также и на уровень фруктозамина.

Два систематических обзора наблюдательных исследований у пациентов с диабетом и ХБП показали, что HbA1c умеренно коррелирует с показателями глюкозы натощак или уровнем глюкозы в утреннее время, или средним значением постоянного мониторинга глюкозы в крови (ПМГ), особенно у больных с рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Гликированный альбумин коррелировал с HbA1c, но его корреляция с показателями глюкозы натощак или уровнем глюкозы в утреннее время, или средним значением ПМГ широко варьировала – от сильной до нулевой. В большинстве случаев корреляция гликированного альбумина с гликемией была хуже, чем корреляция HbA1c с гликемией. Влияние тяжести ХБП на ассоциацию гликированного альбумина с глюкозой крови также варьировало, но большинство исследований не выявили никакой или выявили слабую корреляцию у пациентов с прогрессирующей ХБП, особенно у тех, кто получал диализ. Корреляции фруктозамина с HbA1c и средним уровнем глюкозы в крови изучена в четырех наблюдательных исследованиях [106, 108-110]. Фруктозамин коррелировал с HbA1c у пациентов с ХБП, но корреляция со средним уровнем глюкозы в крови была неопределенной из-за слабой или отсутствующей корреляции при прогрессирующей ХБП, особенно среди тех, кто получал диализ. Корреляция между непосредственно измеренным уровнем глюкозы и всеми тремя гликемическими биомаркерами – HbA1c, гликированным альбумином и фруктозамином – постепенно

ослабевала при прогрессировании ХБП до более поздних стадий.

Качество доказательств. Не было найдено никаких клинических исследований или приемлемых систематических обзоров корреляции HbA1c, гликированного альбумина или альбумина со средним уровнем глюкозы в крови у пациентов с ХБП, СД1 или СД2. Было проведено два систематических обзора наблюдательных исследований у пациентов с диабетом и ХБП: один для сравнения уровня глюкозы в крови и HbA1c и один – для сравнения альтернативных биомаркеров и уровня глюкозы в крови. В каждом обзоре было проанализировано 13 исследований, причем три из них касались обоих сравнений (дополнительные таблицы S10 и S11 [110-119]). Общее качество исследований для этой рекомендации было трудно определить из-за недостатка информации, полученной в ходе указанных исследований, но оно было оценено как низкое. Доказательства низкого качества были получены в наблюдательных исследованиях, направленных на определение того, будет ли ПМГ более эффективным, чем HbA1c для мониторинга гликемии у больных ХБП. Доказательства в поддержку использования альтернативных биомаркеров для определения HbA1c имеют очень низкое качество, так как они получены в результате наблюдательных исследований с противоречивыми выводами. Эти исследования оценивали с помощью адаптированного инструмента оценки качества точности диагностических исследований (QUADAS)-2 [120], поскольку не существует согласованного инструмента для проверки качества доказательств таких исследований.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что пациенты с СД1 или СД2 и ХБП будут считать критически важными преимущества долгосрочного контроля гликемии по уровню HbA1c для выявления клинически значимой гипергликемии или чрезмерно интенсивного лечения до достижения низкого уровня гликемии. Рабочая группа также пришла к выводу, что ограничения HbA1c по сравнению с непосредственно измеренным уровнем глюкозы в крови (включая недооценку или переоценку фактической степени контроля гликемии), также будут важны для пациентов. По мнению рабочей группы большинство, но не все пациенты с диабетом и ХБП выбрали бы долгосрочный контроль гликемии по уровню HbA1c несмотря на эти ограничения. Это сильная рекомендация, однако некоторые пациенты могут отказаться от мониторинга по уровню HbA1c или не будут следовать предложенному графику тестирования, это особенно касается больных с прогрессирующей ХБП и анемией, получающих трансфузии эритроцитов, эритропоэз-стимулирующие средства или препараты железа.

Использование ресурсов и другие затраты. Долгосрочный контроль гликемии по уровню HbA1c относительно недорог и широко доступен. В той

мере, в какой измерение HbA1c помогает в достижении контроля диабета у пациентов с ХБП, включая пациентов с почечной недостаточностью, получающих лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, эта рекомендация, вероятно, является эффективной с точки зрения затрат, однако экономический анализ не проводился и его результаты будут зависеть от частоты тестирования, последующего использования ресурсов и клинических результатов.

Аспекты применения/внедрения. Пациенты с СД1 или СД2 и ХБП вероятно выиграют от осуществления контроля гликемии по уровню HbA1c. Эта рекомендация применима к взрослым и детям всех расовых/этнических групп, обоих полов, а также к пациентам с почечной недостаточностью, получающим лечение диализом или перенесшим трансплантацию почки.

Обоснование

Гипергликемия вызывает гликирование белков и других молекулярных структур, что приводит к образованию перманентно гликированных форм, называемых конечными продуктами усиленного гликирования [121]. HbA1c – это конечный продукт усиленного гликирования гемоглобина, основного белка, содержащегося в эритроцитах (Рисунок 5). Таким образом, HbA1c является долгосрочным биомаркером, который отражает гликемию на протяжении всей жизни эритроцитов. Примечательно, что ХБП связана с такими состояниями, как воспаление, окислительный стресс и метаболический ацидоз, которые могут вместе с гипергликемией способствовать ускоренному образованию конечного продукта гликирования (Рисунок 5) [122]. И наоборот, HbA1c снижается за счет уменьшения периода выживаемости или продолжительности жизни эритроцитов вследствие анемии, переливаний крови и использования эритропоэз-стимулирующих средств или заместительной терапии препаратами железа [122, 123]. Эти эффекты наиболее выражены у пациентов с прогрессирующей ХБП, особенно у пациентов, получающих диализ. Таким образом, измерение HbA1c имеет низкую надежность из-за ошибок в измерениях и неточности отражения диапазона гликемии при прогрессирующей ХБП.

Измерение уровня HbA1c является стандартом клинической практики для долгосрочного контроля гликемии в общей популяции больных СД1 или СД2, но неточность измерения уровня HbA1c при прогрессирующей ХБП снижает его надежность. Однако, по мнению рабочей группы, мониторинг уровня HbA1c является целесообразным, и большинство пациентов сделали бы такой выбор. Эта рекомендация применима к пациентам с СД1 или СД2 и ХБП с оговоркой, что надежность измерения уровня HbA1c для контроля гликемии при более поздних стадиях ХБП низкая (Рисунок 6).

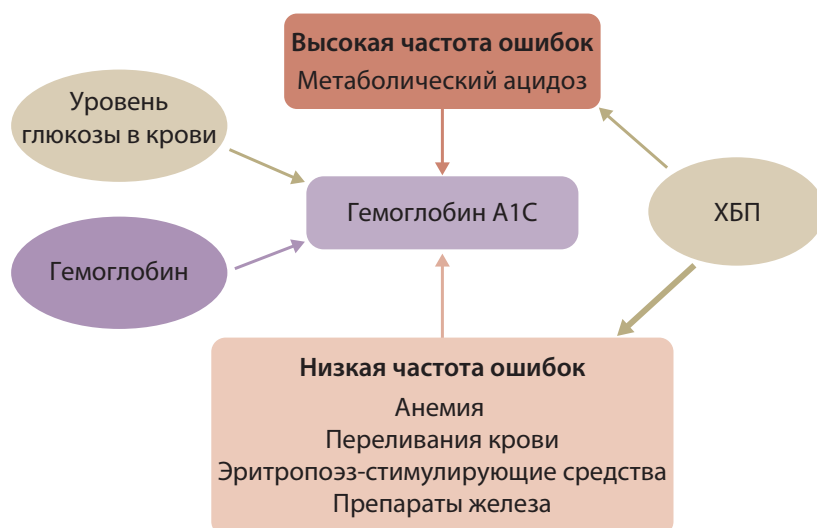


Рисунок 5 | Влияние факторов, связанных с ХБП, на уровень HbA1c. ХБП, хроническая болезнь почек; HbA1c, гликированный гемоглобин.

Практический совет 2.1.1: мониторинг долгосрочного контроля гликемии по уровню HbA1c два раза в год является целесообразным для пациентов с диабетом. HbA1c может измеряться до 4 раз в год, если целевой уровень гликемии не достигнут, или после изменения сахароснижающей терапии.

Мониторинг уровня HbA1c облегчает контроль диабета для достижения целевых показателей гликемии, что, в свою очередь, предотвращает осложнения диабета. По данным некоторых РКС более низкие достигнутые уровни HbA1c <7% (<53 ммоль/моль) по сравнению с 8-9% (64-75 ммоль/моль) снижают риск развития микроангиопатии, включая нефропатию и ретинопатию, а также макроангиопатии как при СД1, так и при СД2 [99-103]. Потенциальный вред мониторинга уровня HbA1c заключается в том, что при прогрессирующей ХБП использование этого метода может приводить к недооценке (чаще) или переоценке (реже) фактической степени контроля гликемии по сравнению с непосредственно измеренным уровнем глюкозы в крови. Ни о каких

преимуществах гликированного альбумина или фруктозамина перед HbA1c для контроля гликемии при ХБП не известно. Рекомендуется измерять уровень HbA1c с частотой до 4 раз в год, чтобы соответствовать 10-12-недельному периоду времени, в течение которого он, в соответствии с нормальной продолжительностью жизни эритроцитов, отражает диапазон гликемии. По мнению рабочей группы, целесообразно измерять уровень HbA1c два раза в год у многих пациентов, показатели которых стабильны и достигают целевых уровней гликемии. Более частое измерение уровня HbA1c целесообразно для пациентов, которым требуется корректировка сахароснижающих препаратов, для тех, у кого изменился образ жизни или имеются значительные колебания измеренных значений глюкозы в крови; или для тех, кто может позволить себе проводить более частые лабораторные исследования [124].

Практический совет 2.1.2: достоверность и точность измерения уровня HbA1c снижается при далеко зашедшей ХБП (С4-С5), особенно

Популяция	HbA1c			ИКГ
	Измерение	Частота	Достоверность	
ХБП С1-С3b	Да	<ul style="list-style-type: none"> • Два раза в год • До 4 раз в год, если не удастся достичь целевых показателей или при изменении терапии 	Высокая	Иногда полезно
ХБП С4-С5, включая лечение диализом или трансплантацию почки	Да	<ul style="list-style-type: none"> • Два раза в год • До 4 раз в год, если не удастся достичь целевых показателей или при изменении терапии 	Низкая	Вероятно полезно

Рисунок 6 | Частота измерения HbA1c и использование ПМГ при ХБП. ИКГ, индикатор контроля глюкозы; С1-С3b, расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; С4-С5, рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; ХБП, хроническая болезнь почек HbA1c, гликированный гемоглобин.

Самоконтроль уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра (СКГК)

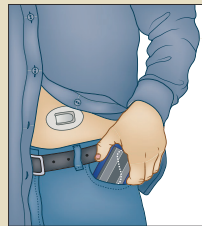
Забор крови из пальца для определения глюкозы в капиллярной крови с помощью глюкометра осуществляется самостоятельно. Поскольку отбор проб проводится периодически, эпизоды гипогликемии или гипергликемии часто бывает труднее обнаружить.

Постоянный мониторинг глюкозы (ПМГ)

Малоинвазивные подкожные датчики, которые отбирают глюкозу из интерстициальной жидкости через регулярные промежутки времени (например, каждые 5-15 мин). Существуют три категории ПМГ:

(а) Ретроспективный ПМГ

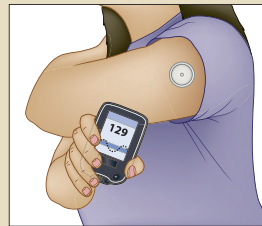
Уровень глюкозы не виден во время ношения устройства. Вместо этого создается отчет для оценки после того, как датчик ПМГ будет удален.



(б) ПМГ в режиме реального времени (рвПМГ)

Относится к датчикам, передающим и/или отображающим данные автоматически в течение дня, чтобы пациент мог проверить уровень глюкозы и скорректировать лечение по мере необходимости.

(с) Периодически сканируемый ПМГ



Также называемый ПМГ «вспышка» или сокращенно – ВПМГ. Уровень глюкозы можно увидеть во время ношения устройства при запросе.

Индикатор контроля глюкозы (ИКГ)

Дает средний уровень глюкозы в крови, рассчитанный на основе показаний ПМГ, выраженных в единицах A1C (%), может быть использован для определения того, являются ли измеренный уровень A1C ложно высоким или низким, или нет.

Время в диапазоне (ВВД)

это показатель контроля гликемии, который оценивает процент данных мониторинга глюкозы, находящихся в пределах заданного диапазона.

Общепринятым является диапазон 70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л) для >70% снятых показаний; время в сутки.

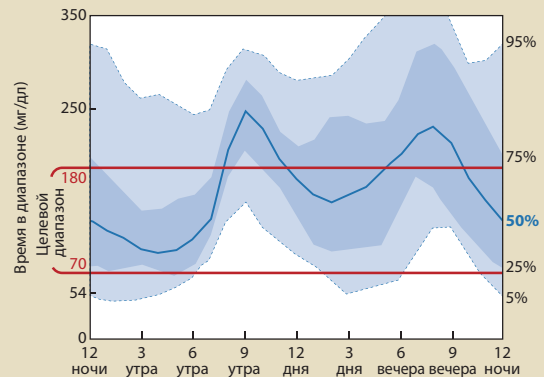
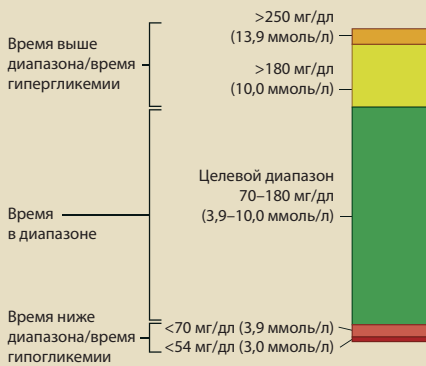


Рисунок 7 | Глоссарий терминов для контроля уровня глюкозы. Адаптировано из Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593–1603 [126]. Copyright © 2019 American Diabetes Association. Все права защищены. Материалы для этой публикации были использованы с разрешения Американской Диабетической Ассоциации.

у пациентов, получающих диализ, у которых измерения HbA1c имеют низкий уровень достоверности.

Корреляция непосредственно измеренного уровня глюкозы в крови с тремя гликемическими биомаркерами – HbA1c, гликированным альбумином и фруктозаминном – постепенно ослабевает по мере прогрессирования ХБП (С4-С5), особенно при почечной недостаточности, леченой диализом [106, 107, 113, 118, 125]. Однако предпочтительным биомаркером гликемии при прогрессирующей ХБП остается HbA1c, поскольку гликированный альбумин и фруктозамин не имеют никаких преимуществ по сравнению с HbA1c и имеют клинически значимые ошибки в измерении при низких и высоких уровнях в условиях гипоальбуминемии, часто встречающейся у пациентов с протеинурией, нарушенным питанием или получающих лечение перитонеальным диализом [125a].

Практический совет 2.1.3: индикатор контроля глюкозы (ИКГ), полученный на основе данных постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ), может использоваться как показатель гликемии у больных, у которых HbA1c не соответствует непосредственно измеренному уровню глюкозы в крови или клиническим симптомам.

ПМГ и самоконтроль уровня глюкозы в крови (СКГК) дают прямые измерения глюкозы в интерстициальной жидкости и в крови соответственно, которые, как известно, не искажаются из-за ХБП или ее лечения, включая диализ или трансплантацию почки (Рисунок 7) [126]. Поэтому, если есть клинические опасения, что измерение HbA1c может давать ошибки при оценке гликемии за длительные периоды времени (например, не соответствует данным СКГК, разовым измерениям уровня глюкозы в крови или симптомам гипогликемии или гипергликемии), разумно использовать ПМГ, чтобы сформировать ин-

Сахароснижающие препараты	Риск развития гипогликемии	Обоснование использования ПМГ или СКГК
<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин • Сульфонилмочевина • Меглитиниды 	Выше	Выше
<ul style="list-style-type: none"> • Метформин • Ингибиторы НГЛТ2 • Агонисты рецепторов ГПП-1 • Ингибиторы ДПП-4 	Ниже	Ниже

Рисунок 8 | Связь выбора сахароснижающих препаратов с риском развития гипогликемии и обоснование использования ПМГ или СКГК. ГПП-1, глюкагон-подобный пептид-1; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; ПМГ, постоянный мониторинг глюкозы; СКГК, самоконтроль уровня глюкозы в крови.

дикатор контроля глюкозы (ИКГ) [125a]. ИКГ может быть сформирован на основе ПМГ, результаты которого либо не видны пациентам во время мониторинга («профессиональная» версия), либо доступны пациенту в режиме реального времени. ИКГ – это показатель среднего уровня глюкозы в крови, который рассчитывается на основе ПМГ и выражается в единицах HbA1c (%), что облегчает интерпретацию значений HbA1c.

Например, если HbA1c оказывается ниже, чем рассчитанный показатель ИКГ, HbA1c может быть интерпретирован как занижающий средний уровень глюкозы в крови из-за разницы в измерениях, и это позволит соответствующим образом корректировать целевые показатели HbA1c [127, 128]. ИКГ может быть полезен пациентам с прогрессирующей ХБП, в том числе пациентам, получающим диализ, у которых надежность измерения уровня HbA1c низкая. Следует отметить, что ошибки при количественном определении HbA1c по сравнению с ИКГ могут со временем меняться у одного и того же пациента, особенно если изменяется клиническая ситуация, влияющих на регенерацию эритроцитов или гликирование белков. В таких ситуациях необходимо повторно рассчитывать ИКГ на регулярной основе.

Практический совет 2.1.4: суточный мониторинг гликемии путем постоянного мониторинга глюкозы (ПМГ) или самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК) может помочь предотвратить гипогликемию и улучшить контроль гликемии, если поведение сахароснижающей терапии ассоциировано с риском развития гипогликемии.

Помимо долгосрочного контроля гликемии, важными терапевтическими целями для пациентов с диабетом и ХБП, особенно для больных СД1 и тех, кто лечится сахароснижающими препаратами, такими как инсулин, являются предотвращение поминутной вариабельности гликемии и эпизодов гипогликемии. Для суточного мониторинга гликемии часто используются ПМГ и СКГК, но при этом они являются относительно дорогостоящими вариантами оценки уровня глюкозы в крови в режиме реального времени. Оценка уровня глюкозы в режиме реального времени способствует эффективному самокон-

тролю. На поздних стадиях ХБП значительно повышается риск развития гипогликемии у пациентов с диабетом, принимающих пероральные препараты и инсулин. Суточный мониторинг повышает безопасность сахароснижающей терапии за счет выявления колебаний уровня глюкозы и тем самым являясь средством предотвращения гипогликемии. ПМГ и СКГК также помогают в достижении целевых показателей гликемии. Значение СКГК подчеркивалось в ранее изданных практических клинических рекомендациях по суточному мониторингу гликемии у пациентов с диабетом и ХБП [127, 128]. Однако в то время, в 2007 г., ПМГ еще не был широко доступен для клинического применения, и потенциальные преимущества ПМГ могут в дальнейшем сделать его предпочтительнее, чем СКГК, для пациентов, которым требуется суточный мониторинг.

По мнению рабочей группы, нет явных преимуществ использования ПМГ и СКГК у пациентов с диабетом и ХБП, получающих пероральные сахароснижающие препараты, не вызывающие гипогликемии [124]. Однако суточный мониторинг может снизить высокий риск развития гипогликемии, связанный с применением инсулина или некоторых пероральных препаратов (Рисунок 8). Несмотря на определенные сложности и расходы, суточный мониторинг гликемии для достижения целевых показателей и предотвращения гипогликемии является целесообразным. По мнению рабочей группы, многие пациенты с диабетом и ХБП выберут суточный мониторинг гликемии с помощью ПМГ или, если он невозможен, СКГК, особенно пациенты с СД1 и пациенты, использующие сахароснижающую терапию, ассоциированную с гипогликемией. Сахароснижающие средства, не ассоциированные с гипогликемией, являются предпочтительными методами лечения для пациентов с диабетом и ХБП, которые не используют ПМГ или СКГК из-за недоступности этих технологий, неспособности осуществлять самоконтроль, или нежелания испытывать ежедневные сложности, связанные с применением этих методов.

Практический совет 2.1.5: для пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП, которые не настроены проводить суточный мониторинг гликемии путем

ПМГ и СКГК, предпочтительны сахароснижающие препараты, которые представляют более низкий риск гипогликемии, в дозах, соответствующих уровню рСКФ.

Пациенты с диабетом и далеко зашедшими стадиями ХБП подвержены повышенному риску развития гипогликемии. Следует по возможности выбирать для них антигипергликемические средства, применение которых не сопряжено с риском развития гипогликемии (или с очень низким риском), особенно для тех пациентов, которые не могут или не хотят проводить ежедневный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Риск развития гипогликемии высок у пациентов с далеко зашедшей ХБП, получающих антигипергликемические препараты, повышающие уровень инсулина в крови (экзогенный инсулин, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды), поэтому без суточного контроля гликемии бывает трудно предотвратить гипогликемические эпизоды. Этот риск можно предотвратить с помощью антигипергликемических средств, которые по своей природе не связаны с возникновением гипогликемии (метформин, ингибиторы НГЛТ2, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы ДПП-4).

Практический совет 2.1.6: устройства для ПМГ стремительно развиваются: у них появляется множество функциональных возможностей (например, ПМГ в режиме реального времени с периодическим сканированием). Новые устройства для ПМГ могут дать определенные преимущества некоторым пациентам в зависимости от их ценностей, целей и предпочтений.

Технология ПМГ значительно повлияла на возможности пациентов осуществлять самоконтроль диабета, обеспечивая мгновенную оценку уровня гликемии, позволяя принимать решения о лечении гипергликемии в режиме реального времени. Эта технология продолжает быстро развиваться: появляется множество изменений и функциональных возможностей, включая ПМГ в режиме реального времени с периодическим сканированием, сигналы тревоги для низких и высоких значений, прямую связь с мобильным телефоном, заводскую калибровку, новые показатели, такие как ИКГ и амбулаторные профили глюкозы, а также интеграцию в системы доставки инсулина с замкнутым контуром. В настоящее время доступно несколько устройств, позволяющих осуществлять постоянный или мгновенный мониторинг глюкозы. Консультация со специалистом в области технологий для больных диабетом (сертифицированным диабетологом или другим медицинским работником) может помочь пациентам выбрать устройство, наиболее подходящее для больных диабетом и ХБП. Доступные в настоящее время устройства имеют множество функций, которые могут включать в себя возможность сохранять, экспортировать и пе-

ресылать данные для прямой связи с амбулаторными инсулиновыми помпами, и устанавливать сигналы тревоги для низкого или высокого уровня глюкозы, а также для скорости его повышения или снижения. Эти устройства различаются по своей точности, необходимости калибровки (по данным об уровне глюкозы в капиллярной крови из пальца), размещению на теле, сроку службы датчика, времени прогрева, типу передатчика, параметрам отображения, возможностям для обмена данными в режиме реального времени, стоимости и страховому покрытию. Специалисты в области технологий для больных диабетом могут помочь пациентам оставаться в курсе этих достижений и помочь им выбрать правильную систему ПМГ с учетом их индивидуальных потребностей.

Рекомендации по проведению исследований

Необходимо проводить исследования у пациентов с СД1 или СД2 и далеко зашедшей ХБП, особенно с почечной недостаточностью, получающих лечение диализом или перенесших трансплантацию почки, чтобы:

- Разработать методы выявления пациентов, у которых уровень HbA1c дает ошибку в оценке гликемии за длительный период, а также разработать альтернативные подходы к мониторингу гликемии у таких пациентов.
- Разработать методы выявления пациентов с высоким риском развития гипогликемии или ненадлежащим гликемическим контролем, которым могут быть полезны ПМГ или СКГК.
- Разработать подходы к эффективному применению ПМГ для оценки гликемии у пациентов с высоким риском развития гипогликемии или у которых определение HbA1c дает ошибку.
- Определить общие преимущества и вред СКГК и ПМГ.
- Разработать и валидировать альтернативные биомаркеры для долгосрочного контроля гликемии.
- Определить оптимальные подходы к мониторингу гликемии.
- Проверить, помогает ли ПМГ контролировать гликемию и улучшить клинические исходы.

2.3 Целевые уровни гликемии

Рекомендация 2.2.1: мы рекомендуем индивидуальный целевой уровень HbA1c в диапазоне от <6,5% до <8% для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (1С).

В данной рекомендации придается большее значение потенциальным преимуществам индивидуальных целевых показателей для достижения баланса отдаленных преимуществ контроля гликемии с непосредственными рисками развития гипогликемии, при этом в ней придается меньшее значение упрощенному единому целевому

показателю, который рекомендуется для всех пациентов с диабетом и ХБП. Для пациентов, у которых профилактика осложнений является ключевой целью, может быть предпочтительным более низкий целевой уровень HbA1c (например, <6,5%) или <7,0%). Для пациентов со множественными сопутствующими заболеваниями или повышенным риском гипогликемии может быть предпочтительным более высокий целевой уровень HbA1c (например, <7,5% или <8,0%) (Рисунок 9).

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. В рекомендациях по сахароснижающей терапии основное внимание уделяется целевому уровню HbA1c. В общей популяции больных с диабетом более высокие уровни HbA1c были ассоциированы с повышенным риском развития микро- и макроангиопатии. Кроме того, в клинических исследованиях снижение уровня HbA1c позволило снизить частоту хронических осложнений диабета у пациентов с СД1 [129-136] или СД2 [137-144]. Основной вред, связанный с более низкими целевыми показателями HbA1c – это гипогликемия. В исследовании больных СД2 «ACCORD» смертность была выше среди участников, которым был назначен более низкий целевой уровень HbA1c, возможно, из-за гипогликемии и связанных с ней сердечно-сосудистых событий [140].

Среди пациентов с диабетом и ХБП наблюдалась U-образная ассоциация HbA1c с неблагоприятными исходами для здоровья, что свидетельствует о рисках, связанных как с отсутствием надлежащего контроля уровня глюкозы в крови, так и с чрезмерно пониженным уровнем глюкозы в крови [145]. Однако информация о пользе и вреде целевых уровней HbA1c у пациентов с СД2 получена в основном из исследований, в которых использовались сахароснижающие препараты, которые заведомо повышают риск гипогликемии. В этих исследованиях у пациентов, распределенных в группу более низкого уровня HbA1c, отмечалась высокая частота тяжелой гипогликемии. Примечательно, однако, что более низкие целевые показатели HbA1c не обязательно приводят к значительному увеличению частоты гипогликемии если использовать препараты с более низким риском гипогликемии.

Данные РКИ подтверждают рекомендацию назначения индивидуальных целевых показателей HbA1c от <6,5% до <8,0% у пациентов с сахарным диабетом и ХБП по сравнению с более высокими целевыми показателями HbA1c. Целевые показатели HbA1c в этом диапазоне ассоциированы с лучшей общей выживаемостью и сердечно-сосудистыми исходами, а также со снижением частоты развития умеренной альбуминурии и других проявлений микроангиопатии, таких как ретинопатия. Уровень HbA1c в этом диапазоне также может быть связан с более низким риском прогрессирования ХБП до поздних стадий и развития почечной недостаточности.

Существенно, что преимущества более строгого контроля гликемии (т.е. более низкие целевые показатели HbA1c) по сравнению с менее строгим контролем (т.е. более высокие целевые показатели HbA1c) проявляются через много лет [101, 146, 147]. Кроме того, более строгий контроль гликемии по сравнению с менее строгим повышает риск развития гипогликемии [140]. Факторы, связанные с пациентом, влияют как на ожидаемые преимущества, так и на ожидаемые риски более строгого контроля гликемии (Рисунок 9). Например, более молодые пациенты с небольшим количеством сопутствующих заболеваний, ХБП легкой и средней тяжести, и большей ожидаемой продолжительностью жизни могут ожидать значимых кумулятивных отдаленных преимуществ строгого контроля гликемии и поэтому предпочтут более низкий целевой уровень HbA1c. Пациенты, которые получают лечение препаратами, не вызывающими развития существенной гипогликемии, хорошо осведомленные о гипогликемии, способах ее выявления и о вмешательствах на ранней стадии развития гипогликемии и способные достигать строгих целевых показателей HbA1c без гипогликемии, также могут предпочесть более низкие целевые показатели HbA1c. Пациенты с противоположными характеристиками могут предпочесть более высокие целевые уровни HbA1c. Гибкий подход позволяет каждому пациенту оптимизировать эти преимущества и недостатки, в то время как «одинаковый для всех» единый целевой показатель HbA1c не может обеспечить недостаточную долгосрочную защиту органов-мишеней одним пациентам и подвергает ненужному риску развития гипогликемии других. Поэтому индивидуализация целевых показателей HbA1c у пациентов с диабетом и ХБП должна быть интерактивным процессом, включающим индивидуальную оценку риска, ожидаемой продолжительности жизни, тяжести болезни/стоимости терапии и предпочтений пациента.

Качество доказательств. Был проведен систематический обзор с тремя сравнениями, исследовавший влияние более низких ($\leq 7,0\%$, $\leq 6,5\%$ и $\leq 6,0\%$) и более высоких (стандарт клинической практики) целевых показателей HbA1c у пациентов с диабетом и ХБП.

В обновленном Кокрейновском систематическом обзоре [148] было идентифицировано 11 исследований, в которых сравнивался целевой уровень HbA1c <7,0% с более высокими целевыми показателями HbA1c (стандартный контроль гликемии) [131, 133, 135, 138, 140, 142-144, 149-151]. Были идентифицированы еще три исследования, но они не соответствовали критериям включения в метаанализ [129, 132, 152]. Обзор показал, что целевой показатель HbA1c <7,0% снижает частоту не-фатального инфаркта миокарда, а также возникновение и прогрессирование умеренной альбуминурии, но качество доказательств было снижено из-за ограничений ис-



Рисунок 9 | Факторы, определяющие принятие решений по индивидуальным целевым уровням HbA1c. С1, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; С5, рСКФ < 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$; ХБП, хроническая болезнь почек; HbA1c, гликированный гемоглобин.

следования и несогласованности в оценках эффекта. К тому же это практически не повлияло на другие исходы, такие как смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний и развитие тХПН (Дополнительная таблица S7).

В шести исследованиях сравнили целевой уровень HbA1c $\leq 6,5\%$ с более высокими целевыми показателями HbA1c (стандартный контроль гликемии), и было обнаружено, что целевой уровень HbA1c $\leq 6,5\%$, вероятно, снижает частоту возникновения умеренной альбуминурии и тХПН [139, 140, 142, 144, 150]. Качество доказательств было оценено как среднее для этих двух исходов, при этом оно было снижено из-за недостатков исследования. Не было практически никаких различий по другим результатам или же данные были неубедительными, а качество доказательств было низким или очень низким из-за недостатков исследования, неоднородности и существенной неточности (Дополнительная таблица S8).

В двух исследованиях, сравнивающих целевой уровень HbA1c $\leq 6,0\%$ с более высокими целевыми показателями HbA1c (стандартный контроль гликемии) было обнаружено, что более низкий целевой уровень HbA1c, вероятно, увеличивал смертность от всех причин [140, 153]. Влияние на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний было незначительным или отсутствовало (ОР: 1,65; 95% ДИ: 0,99-2,75). Аналогично, более низкий целевой уровень HbA1c $\leq 6,0\%$ снижал частоту не-фатального инфаркта миокарда и умеренной альбуминурии по сравнению со стандартным контролем гликемии. Для этих исходов качество доказательств было оценено как среднее или низкое из-за недостатков исследования и существенной неточности (Дополнительная таблица S9).

Качество доказательной базы в целом оценивалось как низкое из-за недостатков исследований, несогласованности результатов или неточности. Однако для возникновения умеренной альбуминурии и не-фатального инфаркта миокарда качество доказательств было оценено как среднее. Кроме того, большинство доказательств были экстраполированы из РКИ после проведения анализа подгрупп в общей

группе больных диабетом. Однако некоторые исследования включали только пациентов с сахарным диабетом и умеренной альбуминурией [135, 139, 143]. Из-за опосредованного характера, риска систематической ошибки и неоднородности качество доказательств было оценено как низкое.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что для пациентов наиболее важными исходами, ассоциированными с целевыми показателями HbA1c, являются снижение риска микро- и, возможно, макроангиопатии с одной стороны, и дополнительная нагрузка, и возможный вред, связанный с этой стратегией, с другой стороны (Рисунок 9). Пациенты с диабетом и ХБП подвержены более высокому риску развития гипогликемии при применении традиционных сахароснижающих препаратов, и поэтому единый стандартный целевой показатель может не подходить многим пациентам. Вместе с тем, существует явная возможность улучшения клинически значимых исходов (смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирование до более поздних стадий ХБП) при достижении более строгих целевых показателей у некоторых пациентов. Таким образом, рабочая группа пришла к выводу, что диапазон целевых показателей, а не единый стандартный целевой показатель более целесообразен для пациентов. По мнению рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты выбрали бы целевой показатель HbA1c в пределах рекомендуемого диапазона по сравнению с конкретным более жестким или менее жестким целевым показателем.

Более низкий целевой показатель HbA1c (например, $< 6,5\%$ или $< 7\%$) может быть выбран для пациентов, у которых есть более значительные опасения относительно развития и прогрессирования умеренной альбуминурии и не-фатального инфаркта миокарда, а также для пациентов, которые способны достичь таких целевых показателей легко и без развития гипогликемии (например, пациенты, получающие меньшее количество сахароснижающих препаратов и пациенты, у которых с меньшей вероятностью может развиваться гипогликемия). Более

высокий целевой уровень HbA1c (например, <7,5% или <8%) может быть выбран для пациентов с более высоким риском развития гипогликемии (например, с низкой СКФ и/или принимающих препараты, вызывающие гипогликемию, такие как инсулин или сульфонилмочевина). Однако рабочая группа считает, что пациенты предпочтут по возможности использовать препараты с более низким риском развития гипогликемии, а не выбирать более высокие целевые показатели HbA1c. Кроме того, целевые показатели HbA1c также могут быть более либеральными (например, <7,5% или <8%, возможно, выше в некоторых случаях) у пациентов с более короткой ожидаемой продолжительностью жизни и множественными сопутствующими заболеваниями. Вопрос об ожидаемой продолжительности жизни также актуален при рассмотрении потенциальных благоприятных последствий сахароснижающей терапии. Потребовалось несколько лет, чтобы преимущества интенсивного гликемического контроля проявились в рандомизированных клинических исследованиях в виде улучшения клинических исходов [100, 101, 133, 134, 137, 138, 146].

Использование ресурсов и другие затраты. Более низкие целевые уровни глюкозы в крови могут увеличить затраты на мониторинг уровня глюкозы в крови и тем самым представлять дополнительную нагрузку для пациента. Применение сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы НГЛТ2 и АР ГПП-1 может оказывать большее влияние на почечные и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД2 и ХБП, чем на достижение конкретных целевых показателей HbA1c.

Аспекты применения/внедрения. Предлагаемые целевые показатели HbA1c применимы ко всем взрослым и детям всех рас/национальностей и обоих полов, а также к пациентам с почечной недостаточностью, перенесших трансплантацию почки. Предлагаемый диапазон целевых показателей HbA1c не применим к пациентам с почечной недостаточностью, получающим лечение диализом; диапазон HbA1c в группе пациентов, получающих лечение диализом, неизвестен.

Обоснование

Целевые показатели HbA1c должны быть подобраны индивидуально, поскольку польза и вред от выбора конкретных уровней HbA1c варьируют в зависимости от основных характеристик пациента. К ним относятся предпочтения пациентов, тяжесть ХБП, наличие сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни, бремя гипогликемии, выбор сахароснижающих средств, доступные ресурсы и наличие системы поддержки. РКИ с участием пациентов с диабетом (не обязательно с ХБП) показали, что при предлагаемых индивидуальных целевых показателях HbA1c польза и вред относительно сбалансированы.

Целевые показатели HbA1c $\leq 6,0\%$ были связаны с большим риском гипогликемии и более высокой смертностью у пациентов с СД2 и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [140]. По мнению рабочей группы, высокая частота гипогликемических событий, наблюдаемых в более низком диапазоне HbA1c, может быть связана со стратегиями, используемыми для достижения этих целей, а не с целями как таковыми.

Практический совет 2.2.1: ПМГ или СКГК, а также выбор сахароснижающих препаратов, не ассоциированных с гипогликемией, могут способствовать безопасному достижению более низких целевых уровней HbA1c (например, <6,5% или <7,0%).

Стратегии мониторинга глюкозы, которые могут помочь безопасному достижению более низких целевых показателей HbA1c, включают использование ПМГ [154,155] и СКГК, результаты которых не зависят от стадии ХБП или ее лечения, включая диализ или трансплантацию почки (см. раздел 2.1). ИКГ может использоваться в качестве суррогата оценки гликемии за длительный период времени в сочетании с измерением HbA1c у отдельных пациентов, что позволяет соответствующим образом корректировать целевые показатели гликемии. ИКГ особенно полезен у пациентов с прогрессирующей ХБП, в том числе получающим диализ, для которых надежность HbA1c низкая.

Практический совет 2.2.2: Показатели ПМГ, такие как время пребывания в целевом диапазоне и время пребывания в гипогликемии, могут рассматриваться в качестве альтернативы HbA1c для определения целевых уровней гликемии у некоторых пациентов.

Хотя достоверность и точность HbA1c одинаковы у пациентов с ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и в общей популяции больных диабетом, в целом HbA1c может быть неточным для отдельного пациента и не отражать вариабельность гликемии и гипогликемию (см. выше). Кроме того, достоверность и точность определения HbA1c снижаются у пациентов с ХБП и рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Таким образом, для некоторых пациентов ПМГ может использоваться для того, чтобы установить уровень HbA1c, продемонстрировав связь между средним значением глюкозы и HbA1c (ИКГ) и соответствующей корректировки целевых показателей HbA1c, как отмечалось выше. Кроме того, сами показатели ПМГ могут использоваться для рекомендаций по сахароснижающей терапии. В частности, время нахождения в пределах заданного диапазона уровня глюкозы (70-180 мг/дл [3,9-10,0 ммоль/л]) и время пребывания в гипогликемии (<70 мг/дл [3,9 ммоль/л] и <54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) использовались в качестве исходов в клинических исследо-

ваниях [156, 157] и были одобрены в качестве соответствующих показателей результатов лечения [126]. На сегодняшний день такие показатели ПМГ, время нахождения в пределах заданного диапазона и время пребывания в гипогликемии чаще всего изучались среди пациентов с СД1, у которых, как правило, отмечается большая вариабельность гликемии, чем у пациенты с СД2, и которые подвержены более высокому риску развития гипогликемии (Рисунок 7).

Рекомендации по проведению исследований

- Оценить значение ПМГ и таких показателей, как «время в нахождения в пределах диапазона» и средний уровень глюкозы в качестве альтернативы уровню HbA1c для корректировки лечения и прогнозирования риска отдаленных осложнений у пациентов с ХБП и диабетом.
- Обеспечить безопасность более низких целевых показателей гликемии за счет их достижения с помощью сахароснижающих средств, не ассоциированных с повышенным риском развития гипогликемии.
- Установить, связан ли более низкий целевой показатель гликемии с более медленным прогрессированием уже известной ХБП.
- Установить оптимальные целевые показатели гликемии у диализных пациентов с диабетом.

Глава 3: Модификация образа жизни у пациентов с диабетом и ХБП

3.1 Питание

РКИ представляют собой золотой стандарт для проведения медицинских исследований и разработки рекомендаций. Вместе с тем, из-за сугубо индивидуального характера выбора продуктов питания пациентами, исследования касающиеся питания почти всегда носят наблюдательный и часто ретроспективный характер. Кроме того, в интервенционных исследованиях, посвященных питанию и диете затруднительно использовать слепой метод. Обычно участники исследования должны сами покупать продукты и готовить себе еду, будучи хорошо осведомлены о режиме питания, которого следует придерживаться. Исследования, в рамках которых участники получают готовые и заранее взвешенные порции продуктов, позволяют точно определять и отслеживать рацион питания, но это нереалистично для дизайна большинства исследований и особенностей их участников. Кроме того, такие вопросы, как продолжительность исследования и долгосрочное наблюдение, размер выборки, соблюдение требований, вопросы отчетности, оценка размера порций и методы приготовления, могут оказывать значимое влияние на оценку потребления пищевых продуктов.

Количество РКИ, в которых анализируется влияние диеты у больных диабетом и ХБП, невелико. Большинство РКИ имеют ограниченное число участников и/или изучают краткосрочные результаты. Делать общие выводы о наилучших режимах питания для больных диабетом и ХБП невозможно, поскольку такие небольшие выборки с коротким периодом наблюдения не отражают весь широкий спектр нерандомизированных исследований с более длительным наблюдением больших когорт.

Необходимо проведение крупных многоцентровых исследований с оценкой их результатов в контексте диабета, ХБП и диеты. Если имеются данные наблюдательных исследований и ограниченные данные клинических исследований для больших групп населения, представляется целесообразным использовать такие данные. Если данные в общей популяции или в популяции больных диабетом указывают на преимущества определенных вариантов питания, то при отсутствии веских обоснований обратного можно полагать, что эти преимущества распространяются и на больных с диабетом и ХБП.

Практический совет 3.1.1: пациенты с диабетом и ХБП должны придерживаться индивидуальной диеты с высоким содержанием овощей, фруктов, цельного зерна, клетчатки, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров и орехов, и с низким содержанием обработанного мяса, рафинированных углеводов и подслащенных напитков.

Больным с диабетом и ХБП, по сравнению с остальным населением, часто дают более сложные рекомендации по потреблению питательных веществ. Действительно, сложность сочетания диетических ограничений, связанных с диабетом с ограничениями, обусловленными заболеванием почек, может озадачить даже самого ответственного пациента. В этом контексте важно подчеркнуть первостепенную важность соблюдения сбалансированной диеты, состоящей из здоровых продуктов. Упор на овощи, фрукты, цельнозерновые продукты, клетчатку, бобовые, растительные белки, ненасыщенные жиры и орехи характерен для многих диет, необходимых для поддержания хорошего состояния здоровья в общей популяции. Это подходящая отправная точка и для пациентов с диабетом и ХБП. Было показано, что соблюдение правил здорового питания дает многочисленные преимущества для здоровья как в общей популяции, так и в популяции пациентов с недиабетической ХБП и почечной недостаточностью [158]. Польза от потребления меньшего количества рафинированных и обработанных пищевых продуктов для общей популяции хорошо известна, и поэтому применение этих же принципов для больных диабетом и ХБП также представляется целесообразным. При далеко зашедшей ХБП может потребоваться ограничение калия, и больным можно посоветовать есть фрукты и овощи с низким содержанием калия, а также ограничить употребление орехов. Включение фруктов и овощей в рацион должно соответствовать обычным диетическим рекомендациям при диабете.

Лечебное питание может снизить HbA1c до уровней, аналогичных или даже более низких, чем при приеме сахароснижающих препаратов. Большинство людей в различных географических и экономических условиях могут выполнять простые рекомендации, такие как увеличение количества не содержащих крахмала овощей, уменьшение количества добавленного сахара и очищенных зерновых продуктов, а также увеличение количества цельных продуктов по сравнению с продуктами с высокой степенью переработки (Рисунок 10).

Рекомендация 3.1.1: мы предлагаем придерживаться потребления белка в количестве 0,8 г белка/кг(веса)/сутки для пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом (2С).

ВОЗ рекомендует здоровым людям в качестве ежедневной нормы потребления белка 0,8 г/кг. По мнению рабочей группы, эта рекомендация является разумной для больных диабетом и ХБП. Более низкое или более высокое потребление белка не является полезным, а наоборот связано с потенциальным вредом.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Предполагается, что более низкое по сравнению со стандартным (составляющим 0,8 г/кг/сут) потребление белка уменьшает клубочковую гиперфильтрацию и замедляет прогрессирование ХБП [159]. Однако ограничение потребления белка до менее чем 0,8 г/кг/сут у больных диабетом, которым и так уже вероятно рекомендовано ограничить потребление углеводов, жиров и алкоголя, может резко снизить калорийность рациона. Соблюдение таких резко ограничительных диет приведет к значительной потере веса, что может быть желательным или нежелательным и, вероятно, приведет к снижению качества жизни тех больных, которые пытаются следовать этим ограничениям. В некоторых регионах с относительно низким потреблением белка среди населения, а также у отдельных лиц, потребляющих мало белка, возможно недоедание из-за дефицита белка и калорий. Пациенты с далеко зашедшей ХБП без всяких рекомендаций могут есть меньше, что приведет к недоеданию. Отдельным лицам может оказаться желательным изменить рекомендации и увеличить потребление белка. Кроме того, потребление белка при соблюдении диабетической диеты особенно важно для предотвращения эпизодов гипогликемии; ограничение его в рационе может сделать такие потенциально опасные эпизоды более частыми.

Некоторые варианты диеты подразумевают потребление белка более 0,8 г/кг/сут, особенно если необходимо уменьшить потребление углеводов или способствовать потере веса. Однако отдаленное влияние высокобелковых диет (особенно >1,0 г/кг/сут) на функцию почек неизвестно, и может оказаться вредным из-за повышенной экскреции аминокислот почками [160]. Высокое потребление белка также может увеличить нагрузку кислотами и вызвать или усугубить метаболический ацидоз, особенно у больных со сниженной функцией почек. Диетические рекомендации должны учитывать индивидуальные потребности в питании, такие как возраст, вес, физическая активность и сопутствующие заболевания, в том числе и у тех пациентов, которым на ранних стадиях может потребоваться диета с высоким содержанием белка чтобы снизить

потребление углеводов и лучше контролировать диабет.

Качество доказательств. Общее качество доказательств низкое. В дополнение к соображениям, касающимся систематических ошибок в этих исследованиях (т.е. ограниченности исследований, неточности и непоследовательности), доказательства являются косвенными, поскольку они получены из исследований общих популяций пациентов с диабетом и пациентов с ХБП.

Эта рекомендация основана на рекомендации ВОЗ по потреблению белка для общей популяции [160]. Кокрэйновский систематический обзор соблюдения диеты с очень низким содержанием белка (0,3-0,4 г/кг/сут) по сравнению с диетой с низким содержанием белка (0,5-0,6 г/кг/сут) или диетой с нормальным содержанием белка (0,8 г/кг/сут) в течение 12 месяцев показал, что влияние на смертность и/или развитие тХПН незначительное или отсутствует (доказательства среднего качества). Качество доказательств было понижено из-за неточности и непоследовательности [161]. Вопрос об использовании диеты с очень низким содержанием белка в сочетании с кетокислотами при диабете не был включен в первоначальный обзор литературы.

Несмотря на тяжелое бремя диабета и ХБП, лишь в нескольких исследованиях изучались клинические последствия изменения рациона питания в этой популяции.

Исчерпывающий поиск литературы дал слабые или очень слабые доказательства того, что ограничение потребления белка до меньшего уровня, чем обычно рекомендовано, замедляет прогрессирование почечной недостаточности или снижает смертность.

Систематический обзор литературы выявил 11 исследований по ограничению белка, однако их результаты были неубедительными, практически не выявили влияния на уровень HbA1c или в них не оценивались сердечно-сосудистые события или прогрессирование почечной недостаточности (Дополнительная таблица S12 [162-172]). Был проведен систематический обзор всех типов исследований, включая наблюдательные исследования, изучающие вред, вызываемый диетами с высоким содержанием белка; было выявлено 1127 цитирований. В обзоре не было найдено ни непосредственно относящихся к теме исследований, ни долгосрочных исследований, ни даже неубедительных доказательств.

Ценности и предпочтения. Списки продуктов питания, которые должны быть включены или исключены из рациона пациентов, часто не учитывают доходы конкретного пациента, его кулинарные способности, культурные предпочтения, доступность продуктов или практические вопросы. Кроме того, пациенты с диабетом и ХБП часто страдают множеством сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, подагра, гастропатия, минерально-костные нарушения и/или сердечные заболевания, которые

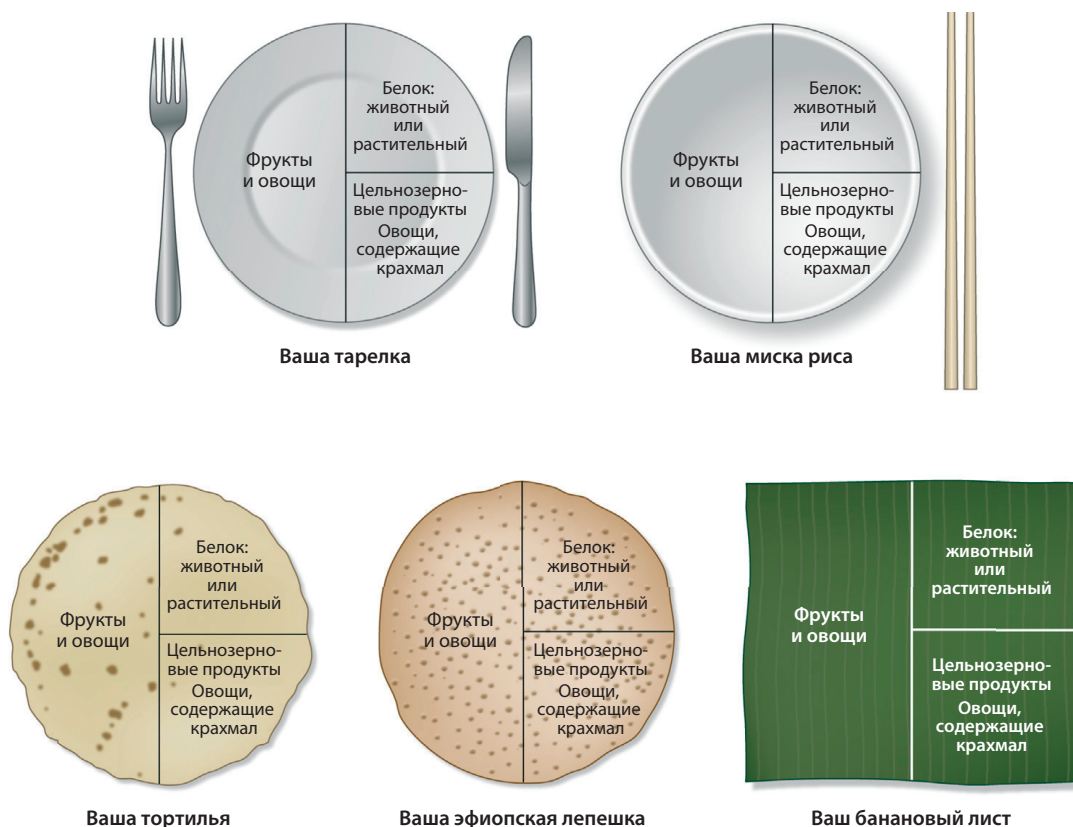


Рисунок 10 | Как выглядит здоровое питание при заболеваниях почек?

могут еще больше усложнить и без того сложный режим питания. Доход, отсутствие продовольственной безопасности, способность готовить пищу, состояние зубов и семейные пищевые потребности также могут повлиять на возможность соблюдать рекомендуемую диету. Ограничение или отказ от продуктов, имеющих важное культурное значение, может быть глубоко болезненным для пациентов. Однако при обсуждении в рамках пациент-ориентированного подхода к медицинской помощи, многие больные охотно согласятся ограничить потребление некоторых видов пищи, чтобы избежать приема дорогостоящих лекарств или нежелательных побочных эффектов. Чтобы следовать этому типу лечебного питания, пациенты должны изучать и применять новые модели пищевого поведения. В частности, пациенты с далеко зашедшей ХБП и почечной недостаточностью могут иметь высокую мотивацию к принятию решений в выборе питания с учетом их диагноза.

В данной рекомендации придается относительно большее значение доказательствам и рекомендациям, полученным для общей популяции; предполагается, что потребление белка в количестве 0,8 г/кг/сут дает хорошие результаты [160]. В данной рекомендации придается относительно меньшее значение влиянию этих диетических ограничений на качество жизни и на то обстоятельство, что данные, полученные

в общей популяции, могут не подходить большим диабетом и ХБП. По мнению рабочей группы, люди, желающие и способные внести необходимые изменения в свой рацион и заинтересованные в возможности получения пользы для своего здоровья, будут привержены этой рекомендации. Напротив, люди, которые не желают или не могут изменить свой рацион питания по причинам, указанным выше, будут менее склонны следовать этой рекомендации.

Использование ресурсов и другие затраты. Пациенты часто хотели бы участвовать в определении того, какие изменения в питании целесообразны и исполнимы, а какие нет. Члены семьи должны играть определенную роль в принятии решения о распределении ограниченных ресурсов внутри семьи. Рекомендации, согласно которым увеличится потребление дорогих или недоступных продуктов, могут ограничить способность пациента обеспечить сбалансированный рацион питания для остальных членов семьи. Рекомендации и обсуждение проблем с заинтересованным пациентом могут помочь подобрать менее дорогие и более здоровые продукты, что будет способствовать его здоровью и благополучию, а также благополучию его семьи.

Хотя большинство больных диабетом не проходят специальное обучение по вопросам здорового питания, многие из них могут рассматривать модификацию питания как наименее затратный и наи-

Вес (кг)	35	40	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
г белка в сутки (вес × 0,8 г/кг)	28	32	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80

Рисунок 11 | Рекомендации по потреблению белка для взрослых пациентов с диабетом и ХБП, не получающих лечение диализом.

более практичный способ уменьшить симптомы заболевания. Во многих случаях изменение режима питания приведет к сокращению использования дорогостоящих лекарств и медицинских вмешательств, поскольку снижение уровня HbA1c в результате соблюдения диеты может быть таким же или лучшим, чем ожидается при использовании доступных в настоящее время лекарств для лечения СД2.

Аспекты применения/внедрения. Данная рекомендация применима как к СД1, так и к СД2, а также к реципиентам почечного трансплантата, но не к пациентам, находящимся на диализе (см. Практический совет 3.1.2). Пациенты с впервые диагностированным диабетом должны пройти индивидуальное обучение по вопросам здорового питания при постановке диагноза. Пациенты с длительным течением диабета и ХБП должны иметь доступ к обучению по вопросам питания ежегодно, а также в критические моменты, чтобы помочь им развить навыки самоконтроля при диабете [173].

Хотя большинство пациентов готовы изменить свой образ жизни, некоторые не захотят (или не смогут реализовать) эти изменения и будут нуждаться в альтернативных вариантах и заменах, которые необходимо обсуждать совместно. К ним относятся направление на программы взаимобучения или к сельским медицинским работникам, сертифицированным диетологам, аккредитованным поставщикам питания, либо на программы обучения для больных диабетом. Те, у кого наблюдается быстрое снижение функции почек, особенно остро нуждаются в консультациях со специалистами по вопросам питания.

Таблица рекомендаций по белку из расчета 0,8 г белка/кг для взрослых больных с диабетом и ХБП, не нуждающихся в диализе, представлена на Рисунок 11, где показано количество белка в граммах

в зависимости от массы тела. У пациентов со значительным избыточным весом потребность в белке должна быть рассчитана исходя из коррекции на средний вес для роста пациента [160]. В качестве альтернативы для пациентов с избыточным весом врачи могут использовать идеальный вес, умноженный на 0,8 г белка/кг/сут, а не фактический вес пациента, чтобы избежать чрезмерно высокого потребления белка. Не имеется никаких доказательств того, что данная рекомендация должна варьировать в зависимости от возраста или пола пациента. Врачи должны рекомендовать пациентам обращать внимание и не путать граммы потребляемого белка в сутки с массой продуктов в граммах (т.е. в 100 г мяса содержится только около 25 г белка; Рисунок 12).

Обоснование

Высокое потребление белка способствует развитию повышенного внутривенного давления и клубочковой гиперфильтрации, что в свою очередь приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному повреждению [174]. Экспериментальные модели и исследования на людях показали улучшение функции почек при ограничении белка. В нескольких клинических исследованиях, в которых преимущественно участвовали пациенты с недиабетической и, в особенности, с далеко зашедшей ХБП, было продемонстрировано, что низкое потребление белка (по сравнению с нормальным потреблением белка 0,8 г/кг/сут) замедляет снижение функции почек [161]. Однако клинические исследования, сравнивающие различное потребление белка у пациентов с диабетом и ХБП, отсутствуют, и поэтому рабочая группа использовала данные из рекомендаций ВОЗ по потреблению белка для общей популяции [160].

Животные белки



Мясо, курица, морепродукты, яйца:

28 г (1 унция) = 6-8 г белка

1 яйцо = 6-8 г белка

Молочные продукты, молоко, йогурт, сыр:

250 мл (8 унций) = 8-10 г белка

28 г (1 унция) сыр = 6-8 г белка

Растительные белки



Бобовые, сушеные бобы, орехи, семена:

100 г (пол-чашки) кулинарно обработанных = 7-10 г белка

Цельные злаки, крупы:

100 г (пол-чашки) кулинарно обработанных = 3-6 г белка

Овощи содержащие крахмал, хлеб:

2-4 г белка

Рисунок 12 | Среднее содержание белка в продуктах (в граммах).

Рабочая группа также рассмотрела потенциальное вредное воздействие очень низкого потребления белка (0,4-0,6 г/кг/сут), которое может привести к недоеданию у больных ХБП. Кроме того, были рассмотрены различия как в количестве, так и в типе потребляемого белка (животного и растительного), наличии, доступности и культурных факторах в разных странах [175]. Кроме того, наблюдательные исследования показали, что высокое потребление красного и обработанного мяса было ассоциировано с повышенным риском прогрессирования ХБП и смертности, а потребление фруктов и овощей – со снижением прогрессирования заболевания почек [176-178]. Учитывая, что это благоприятное воздействие не было подтверждено клиническими исследованиями, рабочая группа не дала никаких конкретных рекомендаций по потреблению белка того или иного типа для больных с диабетом и ХБП. Кроме того, не имеется данных, подтверждающих различные рекомендации для больных в зависимости от тяжести заболевания почек. Таким образом, данная рекомендация применима ко всем пациентам с ХБП, не получающим диализа, а Практический совет 3.1.2 содержит рекомендации для пациентов, находящихся на диализе. В целом эти рекомендации также аналогичны рекомендациям KDIGO 2012 года по ХБП и рекомендациям по питанию Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек 2020 года (KDOQI) [179, 180].

Практический совет 3.1.2: пациенты, получающие лечение гемодиализом, и, особенно, перитонеальным диализом, должны потреблять от 1,0 до 1,2 г белка/кг (веса)/сутки.

Давно известно, что диализ вызывает катаболическую реакцию. Потери аминокислот при гемодиализе и особенно при перитонеальном диализе научно доказаны. Сама уремия вызывает потерю аппетита, усиление катаболизма и снижение мышечной массы [181]. Рекомендации для этих пациентов основаны на исследованиях азотистого баланса, наличии уремии и нарушенного питания [182]. Кроме того, несколько более высокое потребление белка у пациентов с диабетом, получающих диализ, может помочь избежать гипогликемии, учитывая их пониженную способность к глюконеогенезу. Этот практический совет отражает рекомендации по питанию KDOQI 2020 года [179].

Рекомендация 3.1.2: мы предлагаем, чтобы потребление натрия составляло <2 г натрия в сутки (или <90 ммоль натрия в сутки, или <5 г хлорида натрия в сутки) у пациентов с диабетом и ХБП (2С).

В данной рекомендации придается относительно большее значение потенциальной пользе от снижения потребления натрия с пищей до 2 г натрия в сутки (90 ммоль натрия

в сутки или 5 г хлорида натрия в сутки) для нормализации артериального давления и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции [183]. В данной рекомендации придается относительно меньшее значение влиянию этих изменений режима питания на качество жизни, а также теоретическим соображениям о том, что это благоприятное воздействие не будет распространяться на больных диабетом и ХБП, например, из-за нарушения экскреции натрия с мочой.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Высокое потребление натрия повышает артериальное давление и увеличивает риск инсульта, ССЗ и общей смертности. В общей популяции ограничение натрия само по себе или в рамках других диет, таких как диета, основанная на Диетическом подходе для предотвращения гипертензии (диета DASH), богатая фруктами, овощами и нежирными молочными продуктами, снижает артериальное давление [183, 184]. Популяционные исследования продемонстрировали, что потребление натрия выше рекомендованного уровня 2 г/сут в одном только 2010 году привело к более чем 1,65 млн смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с заболеваниями почек низкое потребление натрия также увеличивает эффективность действия блокаторов РАС.

Группа Национальной академии наук США обнаружила «недостаточные и противоречивые доказательства вредного влияния низкого потребления натрия на диабет 2 типа, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину». Она пришла к выводу, что ограничение потребления натрия до 1,5-2,3 г/сут не было связано с каким-либо вредом, обнаружив «недостаточные доказательства неблагоприятных последствий для здоровья при низких уровнях потребления» [185].

Лицам с ортостатической гипотензией, а также в некоторых редких случаях чрезмерной потери натрия с потом при высоких температурах и высокой физической активности может потребоваться контроль потребления натрия медицинским работником. Больным, проживающим в странах, где йодированная соль является основным источником йода, поддержание достаточного уровня которого предполагает ежедневное потребление >5 г натрия в сутки, возможно, потребуются обсудить потребление соли со своим лечащим врачом.

Качество доказательств. Общее качество доказательств было оценено как низкое из-за использования косвенных исследований в общей популяции лиц с диабетом, которые демонстрируют среднее качество доказательств важных клинических исходов.

Было идентифицировано пятнадцать соответствующих исследований, сравнивающих диеты с низким содержанием соли и нормальным содержанием соли в нескольких группах (Дополнительные таблицы S13-S16 [186-200]). Все исследования

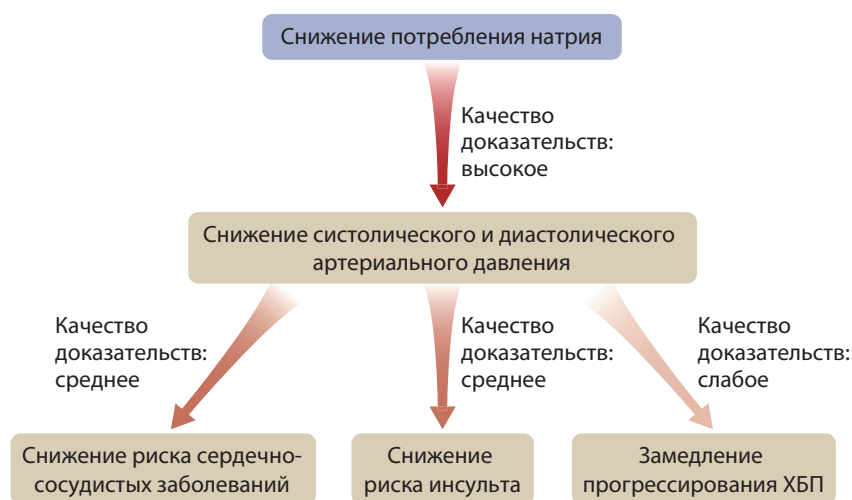


Рисунок 13 | Влияние снижения потребления натрия на различные исходы и сопутствующее качество доказательств [201]. ХБП, хроническая болезнь почек.

включали небольшое количество пациентов и изучали суррогатные исходы, при этом качество доказательств было низким из-за риска систематических ошибок и непоследовательности или неточности. В «долгосрочных» исследованиях средний период наблюдения составлял 5 недель, а в «краткосрочных» исследованиях – в среднем 6 дней.

Почти все исследования, посвященные изменениям в питании при заболеваниях почек – это эпидемиологические и/или небольшие ретроспективные исследования, которые обычно оцениваются как имеющие низкое качество доказательств из-за присущей им изначальной систематической ошибки дизайна. В очень немногих РКИ изучалось изменение режима питания у больных диабетом и ХБП. Действительно, пациенты с диабетом или ХБП часто исключаются из таких исследований. Изменения в питании и потреблении тех или иных продуктов как правило требуют длительного времени, чтобы привести к каким-то изменениям, а для достижения результатов требуются месяцы и годы. Часто из-за финансовых ограничений исследования ограничиваются слишком короткими периодами времени, недостаточными для того, чтобы показать какие-либо определенные изменения. Кроме того, пациенты с хроническими заболеваниями, которые должны соблюдать сложную диету до конца своей жизни, со временем зачастую возвращаются к старым привычкам если не получают постоянной поддержки.

В систематическом обзоре Агентства США по исследованиям и качеству здравоохранения недавно было выявлено, что в общей популяции достоверность доказательств наличия причинно-следственной связи между сокращением потребления натрия, смертностью от всех причин и ССЗ была средней, а между сокращением потребления натрия

и систолическим и диастолическим артериальным давлением – высокой [180, 185]. Этих данных было недостаточно для того, чтобы сделать вывод о смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. Качество доказательств как причинно-следственной связи, так и соотношения между потреблением натрия и несколькими взаимосвязанными показателями хронических заболеваний: ССЗ, артериальной гипертензией, систолическим артериальным давлением и диастолическим артериальным давлением варьирует от среднего до высокого (Рисунок 13) [201].

Ценности и предпочтения. Ограничение потребления натрия может повлиять на вкусовые качества пищи, а также на сохранность или срок годности продуктов. У пациентов, потреблявших большое количество натрия, переход на диету с низким содержанием натрия может потребовать отказа от любимых продуктов. Однако они могут быть готовы заменить любимые продукты приемлемыми в культурном отношении альтернативами с низким содержанием натрия, ограничить употребление упакованных/предварительно приготовленных продуктов и избегать употребления пищи вне дома, чтобы сократить или избежать использования дорогостоящих лекарств с нежелательными побочными эффектами или, если у них есть такая возможность, снизить свое артериальное давление или риск других нежелательных исходов. Снизить порог вкусовой чувствительности к натрию можно примерно за 4-6 недель, так как вкусовые пристрастия к соленому приобретаются, а не являются врожденными.

Некоторые пациенты могут не иметь достаточного дохода, кулинарных способностей или состояние их зубов может быть плохим, или же они могут испытывать нехватку продовольствия, из-за чего они не смогут справиться с такими ограничениями. Огра-

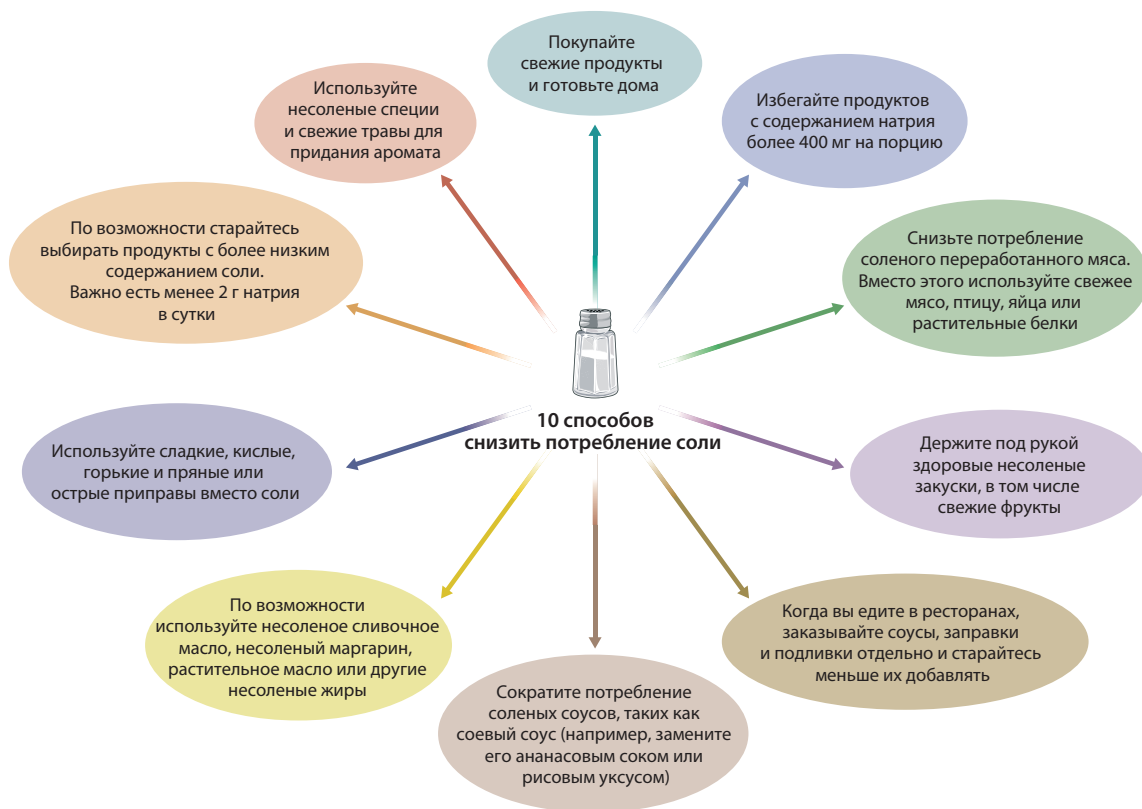


Рисунок 14 | Десять способов снизить потребление соли.

ничение или исключение продуктов, имеющих важное культурное значение, может быть очень болезненным для пациентов и может повлиять на рацион всей семьи. Обсуждение с пациентом и его семьей, сосредоточенное на реальных, практических изменениях, может позволить пациентам выбрать лечебное питание, которого они смогут придерживаться. Многие пациенты охотно согласятся уменьшить потребление некоторых продуктов чтобы избежать дорогостоящих лекарств или нежелательных побочных эффектов. Однако некоторые пациенты не захотят или не смогут внести эти изменения, и в таком случае им потребуются другие решения.

Использование ресурсов и другие затраты. Выполнение этих рекомендаций для больных диабетом и ХБП осуществимо даже в странах с ограниченными ресурсами и должно быть потенциально экономически выгодным, возможно позволяя отсрочить или отложить применение лекарств или более сложных и дорогостоящих методов заместительной почечной терапии, таких как диализ и/или трансплантация, что приведет к экономии средств здравоохранения. Следует также рассмотреть вопрос о сотрудничестве с местными правительственными учреждениями, и об их политике в отношении возмещения расходов и ресурсов.

Убедительные доказательства подтверждают медицинскую эффективность и экономическую выгоду

лечебного питания как элемента качественного лечения диабета, включая его интеграцию в медицинское ведение диабета.

Аспекты применения/внедрения. Использование приемлемых в культурном отношении продуктов и внедрение концепции питания, состоящего из натуральных и органических продуктов, может помочь разорвать порочный круг привычки к пище, подвергнутой интенсивной обработке, и перейти к приемлемой диете, основанной на использовании местных ингредиентов, что позволит пациентам и их семьям избежать финансового бремени и дополнительных финансовых затрат на лекарства или заместительную почечную терапию (Рисунок 14). Однако некоторые стратегии могут потребовать адаптации. Например, диета типа DASH или использование заменителей соли, богатых калием, могут не подойти пациентам с далеко зашедшей ХБП. Не имеется никаких доказательств того, что данная рекомендация должна варьировать в зависимости от возраста или пола пациента.

Обоснование

Низкое потребление натрия снижает артериальное давление и приводит к улучшению состояния сердечно-сосудистой системы как у пациентов с заболеваниями почек, так и у пациентов без них. Пациенты с ХБП часто чувствительны к соли и не спо-

собны регулировать артериальное давление и объем внеклеточной жидкости в условиях высокого потребления соли. Таким образом, пациентам с диабетом и ХБП может быть полезно ограничить потребление соли с пищей. Кроме того, снижение количества пищевой соли улучшает водный баланс пациентов, а также уменьшает протеинурию [202]. Клинические исследования также продемонстрировали, что ограничение потребления натрия может усиливать действие диуретиков и блокаторов РАС у пациентов с заболеваниями почек. Таким образом, несмотря на отсутствие специальных клинических исследований у пациентов с диабетом и заболеваниями почек, рабочая группа пришла к выводу, что большинство хорошо информированных пациентов предпочтут ограничить потребление натрия до <2 г/сут. Пациенты, заинтересованные в небольшом снижении артериального давления и/или меньшем количестве антигипертензивных препаратов (что потенциально снижает затраты и риск побочных эффектов), будут более склонны следовать данной рекомендации. Те, кто менее заинтересован в этих благоприятных последствиях, могут испытывать больше трудностей с внесением необходимых изменений в рацион питания, а те, которым покажется, что еда стала заметно менее вкусной после ограничения натрия, могут быть менее склонны следовать данной рекомендации.

Рабочая группа также рассмотрела потенциальные последствия ограничения потребления натрия в разных странах. В исследовании «Глобальное бремя болезней» изучалось влияние диеты с высоким содержанием натрия на здоровье людей в 195 странах с 1990 по 2017 год. Было установлено, что высокое потребление натрия привело к 3 миллионным смертей и 70 миллионным лет жизни с поправкой на инвалидность. Низкое потребление цельного зерна привело к 3 миллионным смертей и 82 миллионным лет жизни с поправкой на инвалидность. Низкое потребление фруктов привело к 2 миллионным смертей и 65 миллионным лет жизни с поправкой на инвалидность [183-201]. В этом анализе было отмечено, что эти риски сохраняются независимо от социально-экономического уровня большинства стран; предполагается, что благоприятные последствия, скорее всего, не будут варьировать в зависимости от географического положения. При снижении функции почек объемная перегрузка является обычным явлением, и, следовательно, данная рекомендация может применяться при любой степени тяжести заболевания почек.

Национальная академия наук, инженерии и медицины США недавно опубликовала Данные о потреблении натрия и калия с пищей [185], которые свидетельствуют, по крайней мере, о средней степени достоверности доказательств как наличия причинно-следственных связей, так и взаимосвязи между потреблением натрия и реакцией организма. «Используя самые низкие уровни потребления на-

трия по результатам РКИ и данные, полученные в результате наиболее продуманного исследования баланса, проведенного среди взрослых, в котором использовался нейтральный баланс при тепловом стрессе в 1525 мг/сут, а также используя данные исследования DASH Sodium Trial и восьми других РКИ, была проведена оценка того, что рекомендации в отношении натрия были согласованы и уместны чтобы рекомендовать 1500 мг/сут для всех возрастных групп 14 лет и старше. Тем, кто потребляет более 2300 мг/сут рекомендуется снизить потребление». Более значительные эффекты в снижении артериального давления наблюдались у больных гипертензией, но польза от снижения натрия отмечается как у имеющих нормальное артериальное давление, так и у имеющих повышенное давление. В согласии с ВОЗ рабочая группа пришла к выводу, что потребление натрия должно быть ограничено до <2 г/сут, что, хотя и превышает 1,5 г/сут, составляет менее 2,3 г/сут и значительно меньше среднего потребления (4-5 г/сут) [203].

Практический совет 3.1.3: Совместное принятие решений должно быть основным фактором пациент-ориентированного подхода к регулированию питания у пациентов с диабетом и ХБП.

Изменение рациона питания – это длительный и сложный процесс. Пациенты с диабетом и ХБП часто имеют другие сопутствующие хронические заболевания. Возможно, потребуется скоординировать лечебное питание, чтобы позволить принимать решения, ориентированные на пациентов, включая признание наличия различий между людьми, таких как возраст, состояние зубов, культурные предпочтения в еде, финансы и цели пациентов, а также помочь согласовать их нередко конфликтующие потребности в питании с учетом сопутствующих заболеваний.

Применение пациент-ориентированных моделей медицинской помощи продемонстрировало более строгое соблюдение рекомендаций и повышение качества жизни участников. Это особенно заметно в отношении самоконтроля и лечебного питания при диабете, когда пациенты могут вносить свой вклад и предлагать свои собственные решения, так что результаты лечения становятся более позитивными как для пациента, так и для медицинских работников [204]. Пациент-ориентированные модели помощи включают в себя решение проблем пациентов, что позволяет пациентам выбирать стратегии, которые, по их мнению, будут успешными для них, поддержку в работе над поставленными задачами, укрепление уверенности в собственных силах, а также включение самостоятельного выбора поведенческих целей. Понимание того, что изменение поведения занимает от 2 до 8 месяцев, и что пациенты много раз потерпят неудачу, прежде чем добьются успеха, является частью этого процесса. Участие и обучение членов

семьи пациента и/или лиц, осуществляющих уход за ним, также крайне желательно. Помощь должна быть коллективной, с участием всех поставщиков медицинских услуг, включая поставщиков первичной помощи, и позволять пациентам и их членам семьи принимать обоснованные решения.

Практический совет 3.1.4: в мультидисциплинарном ведении пациентов с диабетом и ХБП должны участвовать аккредитованные поставщики продуктов питания, сертифицированные диетологи и диabetологи, местные медико-санитарные работники, консультанты-эксперты или другие медицинские работники.

Изменение пищевых привычек и рациона питания является длительным и сложным процессом, и пациентам должна быть предоставлена возможность постоянно обращаться к медицинским работникам, которые могут предоставить информацию на основе лучших доступных методов обучения взрослых. Это позволит пациентам принимать обоснованные решения о своем питании, используя методы совместного принятия решений. Вполне возможно, что у врача в таких ситуациях нет ни времени, ни опыта, чтобы помочь пациенту повторно подбирать режим питания и подробно объяснить необходимые изменения. Эти взаимодействия часто требуют сложных методов отчетности от пациента, а также, по крайней мере, оценочного анализа питания медицинским работником, и предлагаемых вариантов, которые пациент должен будет попробовать, а затем принять их или отказаться от них. После очередной попытки пациент должен иметь возможность вернуться и обсудить другие варианты, если первоначальные стратегии не были удовлетворительными. В более сложных системах здравоохранения с аккредитованными поставщиками медицинских услуг они должны быть первой точкой отсчета. В этих случаях желательно обращение к диabetологу, сертифицированному диетологу и специалисту по вопросам питания, международному специалисту по вопросам питания или участковой медсестре.

Поскольку системы здравоохранения во всем мире различаются, в тех регионах, где нет аккредитованных поставщиков продуктов питания или таковых недостаточно, усилия должны быть направлены на развитие экономически эффективных программ взаимобучения и на привлечение местных медицинских работников, чтобы помочь в обучении и поддержке пациентов, которые нуждаются в постоянной координации медицинской помощи и приемлемом в культурном плане уходе. Пациентам с низким уровнем медицинской грамотности потребуются больше времени на учебные занятия с поставщиками медицинских услуг, будь то сельские медицинские работники, работники телемедицинских центров, врачи, медсестры, сертифицированные международ-

ные специалисты по вопросам питания или сертифицированные диетологи.

Если такие специалисты по вопросам питания недоступны или их услуги слишком дорогостоящи, следует изучить другие способы поддержки пациентов. Консультанты в рамках программ взаимобучения, сельские или районные медицинские работники, обученные определять подходящие здоровые альтернативы, системы телемедицины или приложения для мобильных телефонов, могут внести ценный вклад в ведение пациентов с диабетом и ХБП, особенно в регионах с недостаточным уровнем обслуживания.

По возможности следует использовать технологии для повышения способности пациента к обучению и использованию информации. Расширение доступности приложений для контроля питания на мобильных устройствах, использование социальных сетей и более доступная информация о питательных веществах, а также обучение тому, как получить доступ к этим технологиям и использовать их, помогут расширить возможности пациентов.

Практический совет 3.1.5: рекомендуя варианты диетического питания пациентам и их семьям медицинские работники должны учитывать культурные различия, пищевую непереносимость, различия в пищевых ресурсах, кулинарные навыки, сопутствующие заболевания и стоимость продуктов.

Отказ от еды, которая приносит удовольствие, может быть трудным и зачастую болезненным. Предпочтения пациентов могут позволять находить приемлемые альтернативы (с учетом национальных местных пищевых привычек), которые подошли бы пациентам, если бы они были проинформированы о них. Поставщикам медицинских услуг и пациентам должна быть доступна информация о питательной ценности пищевых продуктов. Медицинские работники должны знать приемлемые альтернативы, методы приготовления возможных заменителей привычной пищи и стоимость выполнения альтернативных рекомендаций. При наличии адаптивности и гибкости почти все продукты могут быть включены в рацион питания для отдельных пациентов. Качество жизни пациентов улучшится, если они смогут включать в свой рацион продукты, которые им нравятся и при этом добиваться хороших результатов лечения.

Многие местные и домашние продукты питания менее дороги, содержат больше питательных веществ и являются приемлемой альтернативой для пациентов. Знание местных пищевых привычек, питательной ценности местных продуктов и приемлемых альтернатив может снизить стоимость соблюдения специальной диеты, сделать еду удовольствием и позволить пациентам придерживаться режима питания без чрезмерной нагрузки. При правильной ор-

организации соблюдение диеты может привести к снижению затрат, а также к более здоровому питанию для их членов семей пациентов, подверженных более высокому риску заболевания почек.

Рекомендации по проведению исследований

- Не игнорировать потенциал исследований в области питания, направленных на снижения стоимости и круг вопросов других, гораздо более инвазивных вмешательств. Необходимы исследования экономической эффективности чтобы продемонстрировать, может ли профилактический подход к диабету и ХБП снизить стоимость лечения обоих заболеваний.
- Изучить, как различные методы обучения по вопросам здорового питания и изменения рациона питания, такие как совместное принятие решений, методы изменения поведения и мотивационные беседы, могут повлиять на сообщаемые пациентами результаты, включая качество жизни.
- Сравнить пользу и вред растительного белка по сравнению с животным белком для больных диабетом и ХБП.
- Изучить использование индекса идеальной массы тела в сравнении с скорректированной массой тела при расчете потребности в белке у пациентов с ожирением.
- Изучить возможность привлечения сельских медицинских работников и других неспециализированных медицинских работников и использование методов взаимобучения в ситуациях, когда обращение к специалистам невозможно.
- Изучить использование технологических методов разработки индивидуального рациона питания и проверить их эффективность на пациентах, проживающих в сельской местности.
- Польза от ограничения натрия во многом связана с наблюдательными исследованиями в общей популяции. Наблюдательные исследования при сердечной недостаточности и СД1 с ХБП [205] показали, что ограничение соли не всегда полезно (возможно, из-за применения сопутствующих лекарственных препаратов, включая блокаторы РАС и диуретики). Поэтому проведение долгосрочных исследований, изучающих взаимодействие между ограничением натрия и лекарственными препаратами при диабете и ХБП, является оправданным.

3.2 Физическая активность

Рекомендация 3.2.1: мы рекомендуем советовать пациентам с диабетом и ХБП физическую активность умеренной интенсивности общей продолжительностью не менее 150 минут в неделю или на уровне, совместимом с состоянием их сердечно-сосудистой системы и физической выносливостью (1D).

В данной рекомендации придается большее значение научно доказанной медицинской и экономической пользе регулярной физической активности в общей популяции, а также отсутствию убедительного обоснования того, почему эти данные не применимы к больным диабетом и ХБП. В данной рекомендации придается меньшее значение отсутствию прямых доказательств пользы для больных диабетом и, в частности, ХБП.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Польза регулярной физической активности для здоровья хорошо известна [1, 206]. Пациенты с диабетом и ХБП имеют более низкий уровень физической активности и более низкий уровень физической подготовки по сравнению с общей популяцией [207]. В США более двух третей взрослых с ХБП не соответствуют уровню физической активности, рекомендованному Американской ассоциацией сердца и Американским колледжем спортивной медицины [207, 208]. Как в общей популяции, так и среди больных ХБП, низкий уровень физической активности и физической подготовки ассоциирован со все возрастающим риском развития АСССЗ и смертности [209, 210]. Несмотря на эту хорошо известную взаимосвязь, в очень немногих клинических исследованиях изучалось влияние различных программ упражнений или даже обычной физической активности на больных с диабетом и ХБП [206]. В общей популяции и у лиц, страдающих диабетом, повышение уровня физической активности благотворно сказывается на кардиометаболических нарушениях, работе почек и когнитивных функциях [1, 206, 211]. Имеются доказательства того, что у лиц, поддерживающих регулярную физическую активность, улучшается общее самочувствие, причем эффект является дозо-зависимым. Можно ожидать аналогичных благоприятных эффектов и у больных с диабетом и ХБП, поддерживающих регулярную физическую активность. Однако пациенты с ХБП – это зачастую люди старшего возраста, подверженные повышенному риску падений [212]. У них также есть функциональные ограничения, которые могут препятствовать выполнению регулярных и высокоинтенсивных упражнений [213, 214]. Тем не менее, несмотря на некоторые ограничения, доказательства в целом свидетельствуют, что пациентов следует поощрять к ежедневной умеренно-интенсивной физической активности, а также к участию в доступных структурированных программах, которые могли бы быть полезны как для сердечно-сосудистой системы, так и для почек.

Качество доказательств. Доказательства, подтверждающие пользу физической активности для больных ХБП, получены в результате эпидемиологических и/или небольших одноцентровых проспективных исследований. В очень немногих клинических исследованиях изучалось влияние физических упражнений, выполняемых под наблюдением тре-

нера, на прогрессирование заболеваний почек и ССЗ у больных ХБП [215]. РКИ, в которых исследовались физические упражнения для пациентов с диабетом и ХБП, были недостаточно длительными для изучения критических клинических исходов, таких как смерть, почечная недостаточность и сердечно-сосудистые события, в основном в них сообщалось о суррогатных клинических исходах. Качество доказательств РКИ, в которых сравнивалась комбинация аэробных и силовых тренировок в сочетании с диетой, по сравнению с одной только диетой, было низким из-за ограничений исследования (неоднозначный механизм заслепления специалистов, оценивающих исходы) и неточности (только одно исследование; Дополнительная таблица S17 [216, 217]). В одном исследовании аэробные упражнения в сочетании со стандартом медицинской помощи сравнивали с только стандартом медицинской помощи/медицинского обслуживания. Качество доказательств было низким из-за недостатков исследования (неоднозначный механизм заслепления участников, исследователей и специалистов, оценивающих исходы) и неточности (только одно исследование) в отношении критических исходов и артериального давления. Качество доказательств также было очень низким для исходов функции почек из-за систематической ошибки и очень серьезной неточности (только одно исследование имело очень широкие доверительные интервалы, указывающие на значительную пользу и вред) (Дополнительная таблица S18 [216, 218]). Доказательства, подтверждающие эти клинические рекомендации, являются косвенными, поскольку они в основном основаны на систематических обзорах РКИ, в которых участвовали как больные с диабетом, так и без диабета, а также как больные с ХБП, так и без ХБП [22], и, следовательно, общее качество доказательств было очень низким.

Ценности и предпочтения. Влияние более высоких уровней физической активности на общее состояние сердечно-сосудистой системы и почек, на качество жизни, связанное со здоровьем, и на способность поддерживать регулярную физическую активность были признаны наиболее важными аспектами для пациентов. Рабочая группа также пришла к выводу, что во время обычных посещений клиники получение рекомендаций выполнять физические упражнения будет иметь важное значение для пациентов (даже если эти будут в ущерб обсуждению других интересующих пациентов вопросов, которые необходимо решать во время визитов к врачу). По мнению рабочей группы, научно доказанная медицинская и экономическая польза физической активности, а также возможность такого рода вмешательств практически во всех условиях даже несмотря на относительную нехватку конкретных ресурсов, необходимых для их осуществления – все это оправдывает настоятельный характер этой рекомендации.

Использование ресурсов и другие затраты. Осуществление мероприятий по улучшению физической активности (таких как ходьба, бег, езда на велосипеде и т.д.) возможно даже в странах с ограниченными ресурсами и является потенциально экономически выгодным [218]. В странах с высоким уровнем дохода участие в структурированных программах упражнений, таких как аэробные и силовые тренировки, может быть целесообразным и может быть принято в зависимости от наличия и доступности.

Аспекты применения/внедрения. Оценка исходных уровней физической активности и физической выносливости поможет врачам выявить группы высокого риска и обратиться за помощью к другим членам медицинской команды (физиотерапевтам и другим специалистам) для предоставления соответствующих рекомендаций пациентам из группы высокого риска. Пациенты с диабетом и ХБП, которые подвержены более высокому риску неблагоприятных событий (таких как падения во время интенсивной физической активности), а также пациенты с хроническими ССЗ должны проконсультироваться со своим лечащим врачом, прежде чем приступать к физическим занятиям высокой интенсивности. Польза от повседневной физической активности одинакова для мужчин и женщин и вряд ли будет различаться в зависимости от расы или этнической принадлежности. В целом эти рекомендации аналогичны рекомендациям KDIGO по ХБП 2012 года [180] и недавно опубликованным рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по первичной профилактике ССЗ [1], которые должны облегчить реализации данных рекомендаций.

Обоснование

Физическая активность, определяемая как движение тела, производимое скелетными мышцами, требует затрат энергии и обычно выполняется в течение дня. В зависимости от расхода энергии физическая активность подразделяется на легкую, умеренную и интенсивную (Рисунок 15 [208]).

Данные ВОЗ свидетельствуют о том, что глобальный стандартизированный по возрасту показатель распространенности недостаточной физической активности составил 27,5%, а с учетом текущих тенденций – глобальный целевой показатель физической активности (относительное уменьшение недостаточной физической активности на 10%) для 2025 года достигнут не будет. Все это свидетельствует о необходимости принятия мер по решению этой всемирной проблемы [219]. Пациенты с диабетом и ХБП часто имеют сопутствующие хронические заболевания, включая ожирение, которые повышают риск развития ССЗ и заболеваний почек. Кроме того, потеря мышечной массы и развитие таких осложнений, как анемия, могут ограничить функциональ-

Интенсивность физических нагрузок	МЭК	Примеры
Сидячий образ жизни	<1,5	Сидение, просмотр телевизора, полулежачее положение
Легкая нагрузка	1,6–2,9	Медленная ходьба, домашняя работа, такая как приготовление еды, уборка
Умеренная нагрузка	3,0–5,9	Быстрая ходьба, езда на велосипеде, йога, плавание
Высокая нагрузка	>6	Бег, езда на велосипеде, плавание, поднятие тяжестей

Рисунок 15 | Примеры различных уровней физической активности и связанных с ними метаболических эквивалентов (МЭК).

Метаболический эквивалент (МЭК) – это единица измерения, используемая для описания энергетических затрат на определенную деятельность. МЭК – это отношение скорости метаболизма во время выполнения какой-либо деятельности к скорости метаболизма в состоянии покоя. Воспроизведено с разрешения Beddhu S, Wei G, Marcus RL, et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1145–1153 [208]. Copyright © American Society of Nephrology.

ные возможности этих пациентов по мере снижения функции почек [213]. Примечательно, что более двух третей взрослых с ХБП не достигают минимального рекомендуемого уровня физической активности (450-750 метаболических эквивалентов [МЭК]/мин/нед) (Рисунок 16) [207-208]. Ситуация ухудшается по мере снижения функции почек, что само по себе приводит к снижению функциональных возможностей. Еще больше усложняет ситуацию малоподвижный образ жизни, которые больные с ХБП ведут в течение более двух третей суток (~40 мин/ч) [208]. Сидячий образ жизни определяется как любое поведение, характеризующееся расходом энергии <1,5 МЭК в сидячем или полулежачем положении, что ассоциировано с высоким риском госпитализации и смерти в общей популяции [220].

Физическая активность улучшает чувствительность к инсулину, снижает маркеры воспаления и улучшает функцию эндотелия [221-223]. Это, в свою очередь, приводит к улучшению показателей смертности от ССЗ и от всех причин в общей популяции и у пациентов с заболеваниями почек [214]. Более высокие уровни физической активности благоприятно сказываются на показателях, отражающих повреждение и функцию почек [214]. В исследовании «Здоровье медсестер» более высокая физическая активность была ассоциирована с более низкой альбуминурией у женщин, не страдавших ди-

абетом [224]. Недавние исследования также показали, что более высокие уровни физической активности были ассоциированы с более медленным снижением рСКФ [214]. В когорте Национального обследования здоровья и питания (NHANES) отсутствие физической активности было ассоциировано с повышенным риском смертности в популяциях больных с ХБП и без ХБП [225]. Более того, оптимизация соотношения между продолжительностью сидячего образа жизни и продолжительностью легкой активности в сторону последней была ассоциирована со снижением риска смерти в подгруппе больных ХБП (отношение рисков [ОР]: 0,59; 95% ДИ: 0,35-0,98). В совокупности данные наблюдательных исследований свидетельствуют о многочисленных благоприятных последствиях физической активности для здоровья людей с заболеваниями почек [206]. Однако количество клинических исследований, изучающих пользу физической активности и физических упражнений для пациентов с ХБП, ограничено [217]. Исследование Look AHEAD – крупное многоцентровое РКИ, продемонстрировало, что интенсивная модификация образа жизни путем увеличения физической активности до 175 минут в неделю не принесло преимуществ в отношении сердечно-сосудистой патологии у взрослых с СД2 и избыточным весом/ожирением [226]. Вторичный анализ этого исследования оценивал влияние ин-

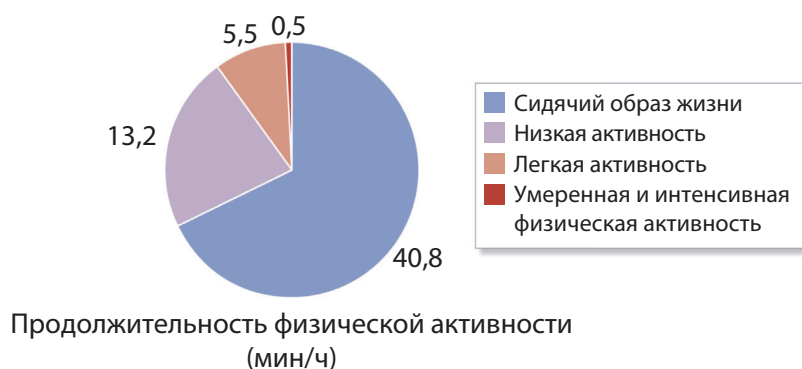


Рисунок 16 | Уровни интенсивности физической активности больных с ХБП в США. Воспроизведено с разрешения Beddhu S, Wei G, Marcus RL, et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1145–1153 [208]. Copyright © American Society of Nephrology.

тенсивного изменения образа жизни на очень высокий риск ХБП, определяемый как (i) рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² независимо от альбумин-креатининового соотношения (АКС); (ii) рСКФ <45 мл/мин на 1,73 м² и АКС ≥30 мг альбумина/г креатинина; или (iii) рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² и АКС >300 мг/г. Оказалось, что изменение образа жизни снизило категорию очень высокого риска ХБП на 31%, что свидетельствует о долгосрочном благоприятном воздействии изменения образа жизни на больных диабетом, подверженных риску развития ХБП [226].

Практический совет 3.2.1: Рекомендации по физической активности должны учитывать возраст, этническое происхождение, наличие других сопутствующих заболеваний и доступ к ресурсам.

Пожилые люди часто испытывают трудности и ограничения в выполнении определенных видов деятельности. Они возникают из-за наличия других хронических сопутствующих заболеваний, таких как периферическая невропатия и остеоартрит, которые создают ограничения для определенных видов упражнений. Поэтому врачи и медицинские работники должны сначала оценить исходный уровень активности и тип деятельности, выполняемой пациентами, а также их основные сопутствующие заболевания (помимо ССЗ), прежде чем давать какие-либо рекомендации. Хотя специальные исследования среди диализных пациентов с диабетом отсутствуют, в нескольких клинических исследованиях изучалось влияние домашних и междиализных упражнений на пациентов на хроническом диализе [227]. Было доказано, что простые домашние программы упражнений выполнимы и приносят пользу для здоровья пациентов, находящихся на диализе. Аналогичным образом было продемонстрировано, что программы междиализных упражнений улучшают адекватность гемодиализа, повышают физическую работоспособность, снижают депрессию и улучшают качество жизни пациентов, находящихся на гемодиализе, и могут быть предложены во всех случаях, когда это представляется возможным [228, 229].

Практический совет 3.2.2: пациентам следует рекомендовать избегать малоподвижного образа жизни.

Больные ХБП часто ведут малоподвижный образ жизни, что ассоциировано с повышенным риском смертности [208]. Кроме того, они имеют ограниченную толерантность к физической нагрузке и могут быть не в состоянии выполнять длительные физические упражнения. Таким образом, пациентам с ХБП следует рекомендовать делать больше коротких тренировок меньшей интенсивности, что также будет полезно для здоровья. Последние данные свидетельствуют о том, что решающее значение имеет совокупный объем физической активности

за одну неделю (то есть даже более короткие периоды физической активности в течение недели дают благоприятные клинические эффекты, аналогичные тем, которые достигаются при интенсивной физической активности) [1]. Таким образом по возможности активность должна быть распределена в течение недели, чтобы получить максимальную пользу.

Практический совет 3.2.3: для пациентов с повышенным риском падений медицинские работники должны давать рекомендации относительно интенсивности физической активности (низкая, умеренная или интенсивная) и типа упражнений (аэробика или силовые упражнения или и то, и другое).

У больных ХБП часто встречается саркопения, которая приводит к неблагоприятным исходам. Пациенты должны заниматься комплексными физическими упражнениями, которые включают аэробные и упражнения для укрепления мышц, а также упражнения на равновесие, если физическая подготовка позволяет их выполнять (Рисунок 17) [230].

Польза от укрепления мышц часто недооценивается. Такие упражнения способствуют поддержанию веса и поддержанию мышечной массы тела при попытке снизить вес. Польза этих упражнений может быть разной, и некоторые пациенты не могут выполнять определенные виды упражнений. Следовательно, рекомендации по интенсивности и типу физической активности должны быть индивидуально подобраны с учетом возраста пациентов, сопутствующих заболеваний и исходного уровня физической активности. В зависимости от наличия ресурсов может быть рассмотрено направление к специалисту по вопросам физической активности для получения рекомендаций о типе и количестве упражнений.

Практический совет 3.2.4: врачам следует учитывать необходимость советовать пациентам с ожирением, диабетом и ХБП снизить вес и поощрять их в этом, особенно это касается пациентов с рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м².

Ожирение (индекс массы тела [ИМТ] >30 кг/м²) является независимым фактором риска прогрессирования заболеваний почек и ССЗ [231]. Среди населения азиатского происхождения ИМТ >27,5 кг/м² увеличивает риск неблагоприятных исходов [232]. Суммарный анализ данных из 40 стран (включая приблизительно 5,5 миллионов взрослых) свидетельствует о том, что более высокий ИМТ, окружность талии и отношение окружности талии к росту являются независимыми факторами риска снижения функции почек и смерти у пациентов и с нормальным и со сниженным уровнем рСКФ [233]. В настоящее время имеются доказательства, что потеря веса, обусловленная специальными усилиями в этом направлении, может снизить экскрецию

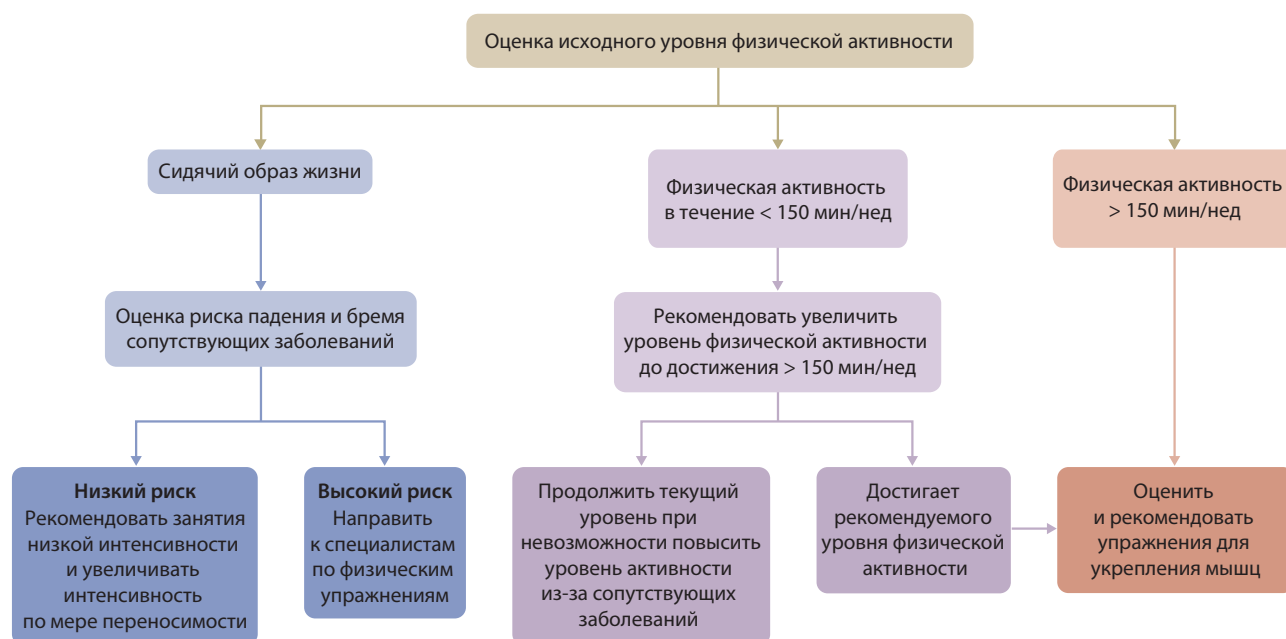


Рисунок 17 | Предлагаемый подход к решению проблемы отсутствия физической активности и малоподвижного образа жизни при ХБП. ХБП, хроническая болезнь почек.

альбумина с мочой, нормализовать артериальное давление и оказать благоприятное воздействие на почки у пациентов с заболеванием почек легкой и средней степени тяжести [234, 235]. Врачи должны оценить заинтересованность пациентов в снижении веса и рекомендовать увеличить физическую активность и внести соответствующие изменения в рацион питания для страдающих ожирением, особенно если рСКФ составляет 30 мл/мин на 1,73 м².

При рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² и почечной недостаточности, для лечения которой применяется диализ, пациенты могут спонтанно уменьшить объем потребляемой пищи, что может в свою очередь привести к недоеданию и потере мышечной массы. У пациентов с нарушением функции почек бывает сложно отличить намеренную потерю веса от непреднамеренной. Кроме того, более высокий ИМТ был связан с лучшими исходами у пациентов, получавших диализ, и неясно, приносит ли намеренная потеря веса пользу для здоровья в этой группе пациентов [236]. Поэтому, в зависимости от индивидуального контекста, рекомендации по намеренной потере веса могут быть неуместны для некоторых пациентов с прогрессирующей ХБП.

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимо провести дальнейшие исследования для сравнения пользы и риска различных типов и различной интенсивности физической активности (легкой, умеренной и интенсивной) у пациентов с диабетом и ХБП.
- Пациенты с ХБП имеют высокий риск развития саркопении, что влияет на неблагоприятные исходы. Силовые упражнения могут повысить мышечную массу, однако данных по силовым тренировкам при ХБП недостаточно. Некоторые клинические практические рекомендации советуют пожилым людям, выполняющим физическую нагрузку, рассмотреть возможность включения силовых тренировок в свою программу. Необходимо проводить проспективные исследования, посвященные пользе и безопасности силовых тренировок при ХБП.
- Необходимо проводить исследования, в которых проверяется эффект таких физических нагрузок, как йога и другие легкие физические нагрузки, по сравнению с сидячим образом жизни.
- В предстоящих исследованиях необходимо изучить возможные этнические различия в реакции на физическую активность, с тем чтобы сделать возможными персонализированные рекомендации.

Глава 4. Сахароснижающая терапия у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) и ХБП

Практический совет 4.1: управление гликемией у пациентов с СД2 и ХБП должно включать в себя модификацию образа жизни, терапию первой линии метформином и ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), а также дополнительную медикаментозную терапию для контроля гликемии по мере необходимости (Рисунок 18).

Модификация образа жизни является основным фактором лечения пациентов с СД2 и ХБП. Кроме того, комбинацию метформина и иНГЛТ2 следует применять в качестве терапии первой линии для всех или почти всех пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м² (Рисунок 18 и Рисунок 19; см. разделы 4.1 и 4.2). Для достижения целевых показателей гликемии к этой базовой лекарственной терапии по мере необходимости могут быть добавлены дополнительные сахароснижающие препараты, причем АР ГПП-1, как правило, предпочтительнее. Эти рекомендации в значительной степени основаны на результатах недавних крупных РКИ, обобщенных на Рисунке 19 и подробно описанных в разделах 4.1, 4.2 и 4.3.

Практический совет 4.2: большинство пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м² выиграют как от применения метформина, так и иНГЛТ2.

Метформин (см. раздел 4.1) и иНГЛТ2 (см. раздел 4.2) являются предпочтительными препаратами для пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м². Как метформин, так и иНГЛТ2 снижают риск развития осложнений диабета при низком риске развития гипогликемии. Было доказано, что метформин является безопасной, эффективной и недорогой основой для контроля гликемии при СД2 и обладает умеренными отдаленными благоприятными эффектами в отношении профилактики осложнений диабета. Для сравнения – иНГЛТ2 оказывают более слабое влияние на HbA1c, особенно при рСКФ 30-59 мл/мин на 1,73 м², но они более эффективны в отношении снижения прогрессирования ХБП и ССЗ вне зависимости от рСКФ [237, 238].

Комбинацию метформина и иНГЛТ2 можно безопасно и эффективно использовать для лечения большинства пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м². В действительности, большинство участников исследований сердечно-сосудистых исходов при применении иНГЛТ2 получали также и метформин, и многим пациентам с СД2 требуется более одного сахароснижающего препарата для достижения целевых показателей гликемии. Комбинация метформина и иНГЛТ2 обоснованна, поскольку они имеют разные механизмы действия, и ни один из них не обладает повышенным



Рисунок 18 | Алгоритм лечения при выборе сахароснижающих препаратов для пациентов с СД2 и ХБП. Значок почки указывает на расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ; мл/мин на 1,73 м²); значок диализного аппарата указывает на диализ. ГЛП-1, глюкагоноподобный пептид-1; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; СД2, диабет 2 типа; ТЗД, тиазолидиндион; ХБП, хроническая болезнь почек.

Препарат	Исследование	Критерии отбора, связанные с почками	Первичный исход		Почечные исходы			Побочные эффекты
			Первичный исход	Влияние на первичный исход	Влияние на альбуминурию или комбинированный исход, включающий альбуминурию	Влияние на снижение СКФ ^a		
Ингибиторы НГЛТ2								
Эмпаглифлозин	EMPA-REG OUTCOME	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↓	↔	↔	↔	Грибковые инфекции гениталий, ДКА
Канаглифлозин	CANVAS trials	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↓	↔	↔	↔	Грибковые инфекции гениталий, ДКА, ампутация
	CRENCE	АКС > 300 мг/г [30 мг/ммоль] и рСКФ 30-90 мл/мин на 1,73 м ²	Прогрессирование ХБП ^b	↔	↔	↔	↔	Грибковые инфекции гениталий, ДКА
Дапаглифлозин	DECLARE-TIMI 58	Клкр ≥ 60 мл/мин	Двойные первичные исходы: СНСС и композитный исход – госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или смерть от ССЗ	↔/↓	↔	↓	↔	Грибковые инфекции гениталий, ДКА
Агонисты рецепторов ГПП-1								
Ликсисенатид	ELIXA	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↔	↔	↓	↔	Ничего значимого
Лираглутид	LEADER	рСКФ ≥ 15 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↓	↔	↓	↔	ЖКС
Семаглутид	SUSTAIN-6	Исключены пациенты, получавшие диализ	MACE	↓	↔	↔	НП	ЖКС
	PIONEER 6	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↔	↔	НП	НП	ЖКС
Эксенатид	EXSCEL	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↔	↔	↔	↔	Ничего значимого
Альбиглиутид	HARMONY	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↓	↔	↔	НП	Реакции в месте инъекции
Дулаглутид	REWIND	рСКФ ≥ 15 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↓	↔	↓	↓	ЖКС
Ингибиторы ДПП-4								
Саксаглиптин	SAVOR-TIMI 53	рСКФ ≥ 15 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↔	↔	↓	↔	ГСН; любое гипогликемическое событие (незначительное и значительное) также более распространены
Алоглиптин	EXAMINE	Исключены пациенты, получавшие диализ	MACE	↔	↔	НП	НП	Ничего значимого
Ситаглиптин	TECOS	рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ²	MACE	↔	↔	НП	НП	Ничего значимого
Линаглиптин	CARMELINA	рСКФ ≥ 15 мл/мин на 1,73 м ²	Прогрессирование ХБП ^b	↔	↔	↓	↔	Ничего значимого

Рисунок 19 | Обзор отдельных крупных плацебо-контролируемых клинических исследований, оценивающих пользу и вред ингибиторов НГЛТ2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. АКС, альбумин-креатининовое соотношение; ГПП-1, глюкагоноподобный пептид-1; ГСН, госпитализация при сердечной недостаточности; ДКА, диабетический кетоацидоз; ДПП-4, дипептидилпептидаза-4; ЖКС, желудочно-кишечные симптомы (например, тошнота и рвота); Клкр, клиренс креатинина; НП, данные не опубликованы; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; СНСС, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (3 балла СНСС), с госпитализацией или без нее при нестабильной стенокардии (4 балла СНСС); ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; ХБП, хроническая болезнь почек; ХТПН, терминальная стадия почечной недостаточности; SGLT2, натрий-глюкозный котранспортёр 2-го типа. ↔, существенной разницы нет. ↓, значительное снижение риска, с оценкой отношения рисков (ОР) >0,7 и 95% доверительным интервалом (ДИ), не перекрывающим 1. ↓↓, значительное снижение риска, с оценкой ОР $\leq 0,7$ и 95% доверительным интервалом, не перекрывающим 1. ^a различные комбинированные исходы, которые включают потерю рСКФ, ТПН и связанные с ними исходы. ^b Прогрессирование ХБП определяется в исследовании CRENCE как удвоение уровня сывороточного креатинина, ХТПН или смерть от почечных или сердечно-сосудистых заболеваний, а в исследовании CARMELINA – как снижение рСКФ на 40%, ХТПН или смерть от почечной недостаточности с DECLARE-TIMI 58 двойных первичных исходов: (i) СНСС и (ii) композитный исход – госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или смерть от ССЗ. cSUSTAIN-6: мнъекционный семаглутид; PIONEER 6: пероральный семаглутид.

риском развития гипогликемии. Даже пациентам, достигшим целевых показателей гликемии при использовании метформина, следует добавлять иНГЛТ2 в связи с их благоприятным влиянием на прогрессирование ХБП и ССЗ (см. раздел 4.2).

В отношении пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, не получающих сахароснижающих препаратов (т.н. «наивных» пациентов), не имеется качественных данных, сравнивающих начало антигипергликемической терапии с использованием метформина или иНГЛТ2 в качестве первого препарата. Учитывая историческую роль метформина в качестве начального лекарственного средства для лечения СД2, и тот факт, что большинство пациентов в исследованиях сердечно-сосудистых исходов при применении иНГЛТ2 изначально уже получали метформин, разумно у большинства «наивных» пациентов начинать лечение метформином, предполагая впоследствии добавление иНГЛТ2 дабы избежать инерции в лечении. В случаях, когда возможны обучение пациентов и мониторинг потенциальных побочных эффектов рационально начинать терапию с комбинации этих препаратов. Практический подход заключается в том, чтобы применять низкие дозы иНГЛТ2 и метформина, это позволит контролировать гликемию, минимизировать лекарственную нагрузку и, одновременно, использовать преимущества органо-протективных свойств иНГЛТ2.

Для пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, которые достигают целевых показателей гликемии на монотерапии метформином, данные, поддерживающие использование иНГЛТ2, ограничены. В частности, у всех участников исследований сердечно-сосудистых исходов при применении иНГЛТ2 уровень HbA1c составлял не менее 6,5%. Однако для пациентов, достигающих целевых показателей гликемии только с помощью метформина, добавление иНГЛТ2 (особенно если оба препарата используются в низких дозах) вряд ли вызовет гипогликемию, и при этом будет полезно для почек и сердечно-сосудистой системы. Преимущества в отношении почек и сердечно-сосудистой системы не доказаны в данной конкретной группе пациентов, но они подтверждаются наблюдениями, что применение иНГЛТ2 снижает количество почечных и сердечно-сосудистых событий в одинаковой мере при всем исследованном диапазоне HbA1c ($\geq 6,5\%$) [239-244], и что благоприятное влияние дапаглифлозина и эмпаглифлозина на сердечную недостаточность (среди пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [СНнФВ]) отмечено даже у пациентов, не страдающих диабетом [240, 244а]. Для подтверждения или коррекции этого подхода при ХБП необходимы дополнительные данные.

Современные данные свидетельствуют о том, что ни метформин, ни иНГЛТ2 не следует назначать па-

циентам с СД2 и рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (Рисунок 18; разделы 4.1 и 4.2) [245, 246]. Метформин следует отменить при рСКФ ниже 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. Пациенты, начавшие принимать иНГЛТ2 при рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и у которых рСКФ со временем снизилась до < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, могут продолжать прием иНГЛТ2 до начала заместительной почечной терапии в соответствии с подходом, изученным в исследовании «Клиническая оценка канаглифлозина и почечной недостаточности при диабете с установленной нефропатией» (CREDENCE) [242].

Практический совет 4.3: выбор дополнительных препаратов для управления гликемией, если это необходимо, должен быть основан на предпочтениях пациентов, наличии сопутствующих заболеваний, рСКФ и стоимости лечения; как правило, предпочтителен агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) (Рисунок 20).

Некоторые пациенты с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ не смогут достичь целевых показателей гликемии с помощью модификации образа жизни и приема метформина и иНГЛТ2, либо не смогут использовать эти вмешательства из-за непереносимости или других ограничений. Кроме того, назначение этих препаратов не рекомендуется пациентам с рСКФ < 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. В этих случаях, вероятно, потребуются другие сахароснижающие средства. Предпочтение обычно отдается АР ГПП-1, так как продемонстрировано их положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, особенно среди пациентов с диагностированными АСССЗ, а также из-за возможного благоприятного воздействия на почки (см. раздел 4.3). Другие классы сахароснижающих препаратов также могут быть использованы, учитывая факторы, связанные с пациентами и подробно описанные в Рисунке 20. Ингибиторы ДПП-4 снижают уровень глюкозы в крови с низким риском развития гипогликемии, но не улучшают почечные или сердечно-сосудистые исходы и не должны использоваться в комбинации с АР ГПП-1 [247]. Все сахароснижающие препараты следует подбирать и дозировать в соответствии с рСКФ [248]. Например, при низком уровне рСКФ следует избегать применения сульфанилмочевины длительного действия или выводимой почками [248].

4.1 Метформин

Рекомендация 4.1.1: мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформином (1В).

В данной рекомендации придается большее значение эффективности метформина в снижении уровня HbA1c, его широкой доступности и низкой стоимости, его хорошему

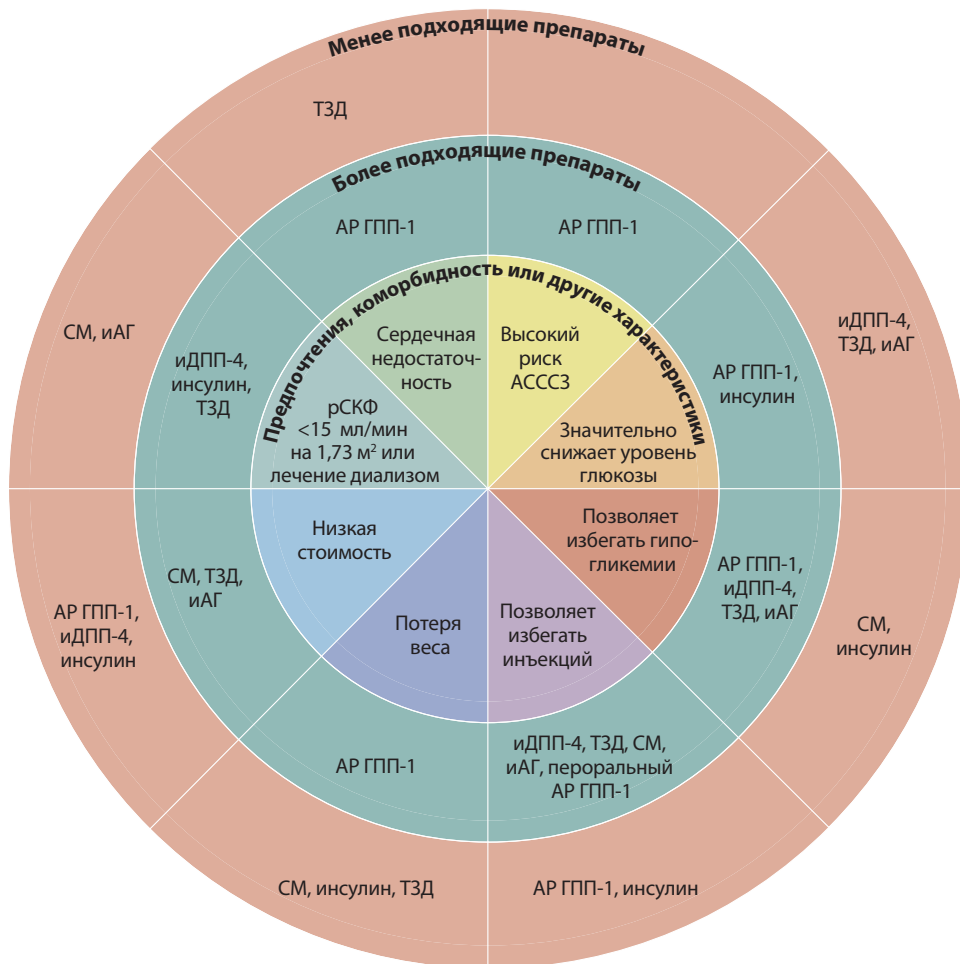


Рисунок 20 | Факторы, связанные с пациентом и влияющие на выбор иных сахароснижающих препаратов, кроме иНГЛТ2 и метформина, при СД2 и ХБП. АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; АСССЗ, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; иАГ, ингибитор альфа-глюкозидазы; иДПП-4, ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, диабет 2 типа; СМ, сульфонилмочевина; ТЗД, тиазолидиндион; ХБП, хроническая болезнь почек.

профилю безопасности, а также его потенциальным преимуществам в профилактике увеличения веса и защите сердечно-сосудистой системы. В данной рекомендации придается меньшее значение отсутствию доказательств того, что метформин оказывает какое-либо нефропротективное действие или снижает смертность среди больных ХБП.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Метформин является эффективным сахароснижающим средством и, как было показано, эффективен в снижении уровня HbA1c у пациентов с СД2 и обладает низким риском развития гипогликемии как в общей популяции так и у пациентов с ХБП. Проспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве (UKPDS) показало, что монотерапия метформином у пациентов с ожирением приводит к такому же снижению уровня HbA1c и уровня глюкозы в плазме крови натощак, как и при использовании сульфонилмочевины или

инсулина, но сопряжено с меньшим риском развития гипогликемии [249]. Кроме того, систематический обзор продемонстрировал, что монотерапия метформином сопоставима по эффективности с тиазолидиндионами (суммарная средняя разница в HbA1c: -0,04%; 95% ДИ: -0,11-0,03) и сульфонилмочевинной (суммарная средняя разница в HbA1c: 0,07%; 95% ДИ: -0,12-0,26) в снижении HbA1c, и была даже более эффективной, чем ингибиторы ДПП-4 (суммарная средняя разница в HbA1c: -0,43%; 95% ДИ: -0,55 до -0,31) [250, 251]. Дополнительное преимущество метформина по сравнению с сульфонилмочевинной связано со снижением риска развития гипогликемии у пациентов с нормальной функцией почек (отношение рисков [ОР]: 0,11; 95% ДИ: 0,06-0,20) и нарушенной функцией почек (ОР: 0,17; 95% ДИ: 0,11-0,26) [251].

Помимо эффективности метформина в качестве сахароснижающего средства, исследования продемонстрировали, что его применение предотвращает

прибавку в весе и даже может способствовать снижению веса у пациентов с ожирением. Результаты исследования UKPDS показали, что у пациентов, получавших метформин, не наблюдалось изменения средней массы тела в конце 3-летнего периода исследования, в то время как масса тела значительно увеличивалась при лечении сульфонилмочевинной и инсулином [249]. Этот эффект сохранялся и при анализе в исследовании UKPDS подгруппы пациентов, которые не смогли соблюдать диету и впоследствии были рандомизированы к лечению метформином, сульфонилмочевинной или инсулином, причем пациенты, получавшие метформин меньше всего прибавили в весе [137]. Упомянутый выше систематический обзор ранее продемонстрировал аналогичные результаты – лечение метформином приводило к большему снижению веса по сравнению с сульфонилмочевинной (-2,7 кг; 95% ДИ: от -3,5 до -1,9), тиазолидиндионом (-2,6 кг; 95% ДИ: от -4,1 до -1,2) или ингибиторами ДПП-4 (-1,3 кг; 95% ДИ: от -1,6 до -1,0) [250, 251].

Кроме того, в общей популяции лечение метформином, помимо его эффективности для контроля гипергликемии, ассоциировано с протективными эффектами в отношении сердечно-сосудистых событий. Исследование UKPDS показало, что среди пациентов, распределенных в группу интенсивного лечения для контроля уровня глюкозы в крови, метформин был более эффективен чем сульфонилмочевина или инсулин в отношении снижения связанных с диабетом конечных точек, которые включали смерть от фатального или нефатального инфаркта миокарда, стенокардию, сердечную недостаточность и инсульт [137]. В проведенном в Китае РКИ «Исследование прогноза и воздействия противодиабетических препаратов на пациентов с диабетом 2 типа с заболеванием коронарных артерий» (SPREAD-DIMCAD), рассматривалось влияние метформина по сравнению с глипизидом на сердечно-сосудистые события в качестве первичного исхода. Исследование показало, что метформин имеет потенциальное преимущество перед глипизидом в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с высоким риском и снижает частоту основных сердечно-сосудистых событий при длительности наблюдения с медианой 5 лет [252]. Действительно, в проведенном систематическом обзоре вновь было отмечено сокращение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем в РКИ ОР составило 0,6-0,7 в пользу метформина по сравнению с сульфонилмочевинной [251].

Несмотря на потенциальные преимущества в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, влияние метформина на смертность от всех причин и другие осложнения диабета в общей популяции оказалось менее отчетливым. Систематический обзор не продемонстрировал каких-либо преимуществ метформина перед сульфонилмочевинной в отношении смертности от всех причин или

микрососудистых осложнений [251]. В исследовании UKPDS даже было высказано предположение, что раннее добавление метформина у пациентов, уже получавших сульфонилмочевину, приводило к повышенному риску смерти от причин, связанных с диабетом, на 96% (95% ДИ: 2%-275%, $P = 0,039$) [137].

Метформин не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой, с периодом полужизни около 5 часов [253]. Родственный метформину бигуанид – фенформин – был снят с продажи в 1977 году из-за того, что его применение было ассоциировано с развитием лактат-ацидоза. Поэтому FDA выпустило особое предупреждение в отношении метформина, предостерегающее от его использования при ХБП, при которой экскреция препарата может быть нарушена, тем самым увеличивая риск накопления молочной кислоты [254]. Однако взаимосвязь между метформином и лактат-ацидозом была противоречивой, а литературные обзоры даже опровергли эту озабоченность [255], в том числе у пациентов с рСКФ 30-60 мл/мин на 1,73 м² [256]. Поэтому FDA пересмотрело свое предупреждение относительно применения метформина для лечения пациентов с ХБП, перейдя от ограничения на основе креатинина к включению пациентов с умеренной ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м² [257].

Хотя кардиопротективный эффект метформина хорошо изучен в общей популяции, доказательства такой пользы у пациентов с ХБП, особенно со сниженной рСКФ, менее последовательны. В систематическом обзоре рассматривалась связь смертности от всех причин и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (СНССС) при использовании метформин-содержащих схем лечения в группах пациентов, у которых метформин традиционно применялся с осторожностью [258]. РКИ на эту тему не проводились, и в анализ когорты пациентов с ХБП были включены только наблюдательные исследования. Было обнаружено, что смертность от всех причин у пациентов, получавших лечение метформином, была на 22% ниже чем у тех, кто его не получал (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,63-0,96), при этом в одном из исследований при использовании метформина не было обнаружено различий в диагнозах, связанных с СНССС. Однако другое исследование, в котором изучались исходы СНССС при применении метформина, показало, что лечение метформином было связано с несколько более низкой частотой повторных госпитализаций, связанных с хронической сердечной недостаточностью (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,84-0,99). Поскольку кардиопротективный эффект в когорте пациентов с ХБП кажется слабым, низкое качество доказательств и наблюдательный характер исследований в этой группе пациентов не позволяют сделать какой-либо окончательный вывод о преимуществах лечения метформином для сердечно-сосудистой системы у пациентов со сниженной рСКФ.

Качество доказательств. Поиск в Кокрэйновском почечном и трансплантационном регистре не выявил ни одного РКИ, которое проводилось бы для оценки применения метформина у пациентов с СД2 и ХБП кардиопротективным и нефропротективным эффектами в качестве первичных исходов. Доказательства, лежащие в основе этой клинической рекомендации, взяты из РКИ и систематических обзоров, проведенных в общей популяции. Рабочая группа также рассмотрела результаты исследований, в которых участвовали пациенты с СД2 и ХБП, и все они носили наблюдательный характер.

Ценности и предпочтения. Эффективность снижения HbA1c, хороший профиль безопасности, включая более низкий риск гипогликемии, а также низкая стоимость метформина были признаны критически важными для пациентов. Рабочая группа оценила пользу от снижения веса при применении метформина в сравнении с использованием инсулина и сульфонилмочевины как важный аспект. Пациенты, для которых важно снижение веса, скорее предпочли бы лечиться метформином, чем не лечиться совсем или лечиться другими препаратами. Кроме того, широкая доступность по низкой цене делает метформин подходящим вариантом первоначального лечения в условиях ограниченных ресурсов.

Использование ресурсов и другие затраты. Метформин относится к числу наименее дорогих и широкодоступных сахароснижающих препаратов. В условиях ограниченности ресурсов этот препарат может быть единственным доступным лекарством.

Аспекты применения/внедрения. При снижении рСКФ требуется коррекция дозы метформина, и в настоящее время не имеется данных о безопасности применения метформина у пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² или у пациентов, находящихся на диализе. Поэтому пациентам необходимо будет прекратить прием метформина, если рСКФ упадет ниже 30 мл/мин на 1,73 м². Эти вопросы будут рассмотрены в практических советах.

Различные лекарственные формы метформина. Как правило, монотерапия метформином снижает уровень HbA1c примерно на 1,5% [259, 260]. На Рисунке 21 показаны различные доступные лекарственные формы метформина и соответствующие им рекомендуемые дозы.

Метформин, как правило, хорошо переносится, хотя побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта могут наблюдаться у 25% пациентов, принимающих препарат метформина с немедленным высвобождением, при этом примерно 5-10% пациентов прекращают лечение [261-263]. Клинические исследования показали, что переносимость метформина с пролонгированным высвобождением в целом сопоставима с препаратом с немедленным высвобождением или даже лучше. В 24-недельном двойном слепом РКИ взрослых с СД2, которые были рандомизированы к одной из трех схем лечения метформином с пролонгированным высвобождением (1500 мг один раз в сутки, 1500 мг два раза в сутки или 2000 мг один раз в сутки) или к лечению метформином с немедленным высвобождением (1500 мг два раза в сутки), общая частота побочных эффектов была одинаковой для всех групп лечения, хотя в группе с пролонгированным высвобождением тошнота в начале приема препарата возникала реже (2,9%, 3,9% и 2,4% для соответствующих схем лечения с пролонгированным высвобождением против 8,2% в группе с немедленным высвобождением, P = 0,05) [264]. Более того, меньшее число пациентов, получавших метформин пролонгированного действия, прекратили лечение из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в течение первой недели (0,6% против 4,0%). Однако другое РКИ с участием 532 китайских пациентов с СД2 (исследование CONSENT) показало сопоставимые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших монотерапию метформином с немедленным или пролонгированным высвобождением (23,8% против 22,3%, соответственно) [265].

Учитывая общую пользу лечения метформином и возможность улучшения переносимости метформина при приеме лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, пациенты, испытывающие значительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме препарата с немедленным высвобождением, могут рассмотреть возможность перехода на метформин с пролонгированным высвобождением с мониторингом уменьшения симптомов.

Лекарственная форма	Форма выпуска	Начальная доза	Максимальная доза
Метформин немедленного высвобождения	Таблетка, перорально: 500 мг, 850 мг, 1000 мг	500 мг один или два раза в сутки ИЛИ 850 мг один раз в сутки	Обычная поддерживающая доза: 1 г два раза в сутки ИЛИ 850 мг два раза в сутки Максимум: 2,55 г/сут
Метформин пролонгированного действия	Таблетка, перорально: 500 мг, 750 мг, 1000 мг	500 мг один раз в сутки ИЛИ 1 г один раз в сутки	2 г/сут

Рисунок 21 | Различные лекарственные формы метформина.

Обоснование

В данной рекомендации придается наибольшее значение многим потенциальным преимуществам применения метформина в общей популяции, в том числе его эффективности в снижении уровня HbA_{1c}, снижении веса и кардиопротективным свойствам, хорошему профилю безопасности, широкому знакомству с этим препаратом, его повсеместной доступности и низкой стоимости и меньшее значение отсутствию доказательств того, что метформин обладает какими-либо нефропротективными свойствами или снижает смертность.

Это сильная рекомендация, поскольку рабочая группа пришла к выводу, что метформин, вероятно, будет первым препаратом выбора для всех или почти всех хорошо информированных пациентов из-за его повсеместной доступности и низкой стоимости, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Рабочая группа также пришла к выводу, что большинство или даже все врачи будут спокойно начинать лечение метформином из-за хорошего знакомства с этим препаратом и его благоприятного профиля безопасности.

Практический совет 4.1.1: лечить реципиентов трансплантата почки с СД2 и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ метформином в соответствии с рекомендациями для пациентов с СД2 и ХБП.

Данные о применении метформина после трансплантации почки менее достоверны. Большая часть доказательств была получена из анализа данных регистра и заявок на получение лекарственных препаратов, которые показали, что использование метформина не приводило к ухудшению выживаемости пациентов или аллотрансплантатов [266]. В одном из таких анализов даже было высказано предположение, что лечение метформином после трансплантации почки приводило к значительному снижению смертности от всех причин и смертности, связанной со злокачественными новообразованиями и инфекциями [267]. Исследование Transdiab было пилотным рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором приняли участие 19 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе после трансплантации почки. Это было одноцентровое исследование, изучавшее эффективность и переносимость лечения метформином [268]. Хотя в ходе исследования не было выявлено никаких неблагоприятных аспектов, число участников исследования, к сожалению, было слишком мало для вынесения каких-либо окончательных рекомендаций. Ввиду отсутствия данных против использования метформина после трансплантации почки рабочая группа считает, что рекомендация по применению метформина для реципиентов почечного трансплантата должна основываться на рСКФ с использованием того же подхода, что и для группы ХБП.

Практический совет 4.1.2: мониторировать рСКФ у пациентов, получающих метформин. Увеличить частоту мониторинга, если рСКФ составляет <60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (Рисунок 22).

Учитывая, что метформин выводится почками и существует опасность накопления молочной кислоты при снижении функции почек, важно контролировать рСКФ по крайней мере один раз в год если пациент находится на лечении метформином. С целью соответствующего снижения дозы частота мониторинга должна быть увеличена с контролем каждые 3-6 месяцев по мере того, как рСКФ падает ниже 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$.

Практический совет 4.1.3: корректировать дозу метформина, если рСКФ составляет <45 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, а для некоторых пациентов, если рСКФ составляет $45-59$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (Рисунок 22)

На Рисунке 22 представлен предлагаемый подход к коррекции дозы метформина в соответствии со снижением функции почек:

- При рСКФ $45-59 \text{ мл/мин}$ на $1,73 \text{ м}^2$ можно рассмотреть возможность снижения дозы если имеются состояния, предрасполагающие к гипоперфузии и гипоксимии.
- Максимальную дозу следует уменьшить вдвое, если рСКФ снижается до $30-45 \text{ мл/мин}$ на $1,73 \text{ м}^2$.
- Лечение следует прекратить, если рСКФ снижается до $<30 \text{ мл/мин}$ на $1,73 \text{ м}^2$ или если пациент начинает лечение диализом, чтобы из этого ни произошло раньше.

Практический совет 4.1.4: Мониторировать пациентов для выявления дефицита витамина B12 при лечении метформином в течение более 4 лет.

Метформин препятствует всасыванию витамина B12 в кишечнике, и по данным Опросника исследования национального здоровья и питания (NHANES) оказалось, что биохимический дефицит витамина B12 был выявлен у 5,8% пациентов с диабетом, принимавших метформин, по сравнению с 2,4% ($P = 0,0026$) у пациентов, не принимавших метформин, и 3,3% ($P = 0,0002$) у пациентов, не страдавших диабетом [269]. В одном исследовании пациенты с СД2, получавшие инсулин, были рандомизированы к приему метформина или плацебо. В исследовании изучалось развитие дефицита витамина B12 при среднем периоде наблюдения 4,3 года [270]. Лечение метформином приводило к значимому снижению концентрации витамина B12 по сравнению с группой плацебо примерно через 4 года. Однако клинические последствия дефицита витамина B12 при лечении метформином наблюдаются редко, и рабочая группа считает, что одновременное добавление витамина B12 не требуется. Кроме того, исследование показало, что снижение концентрации витамина B12 становится более значительным по мере увеличения продолжительности терапии метформином. Мониторировать

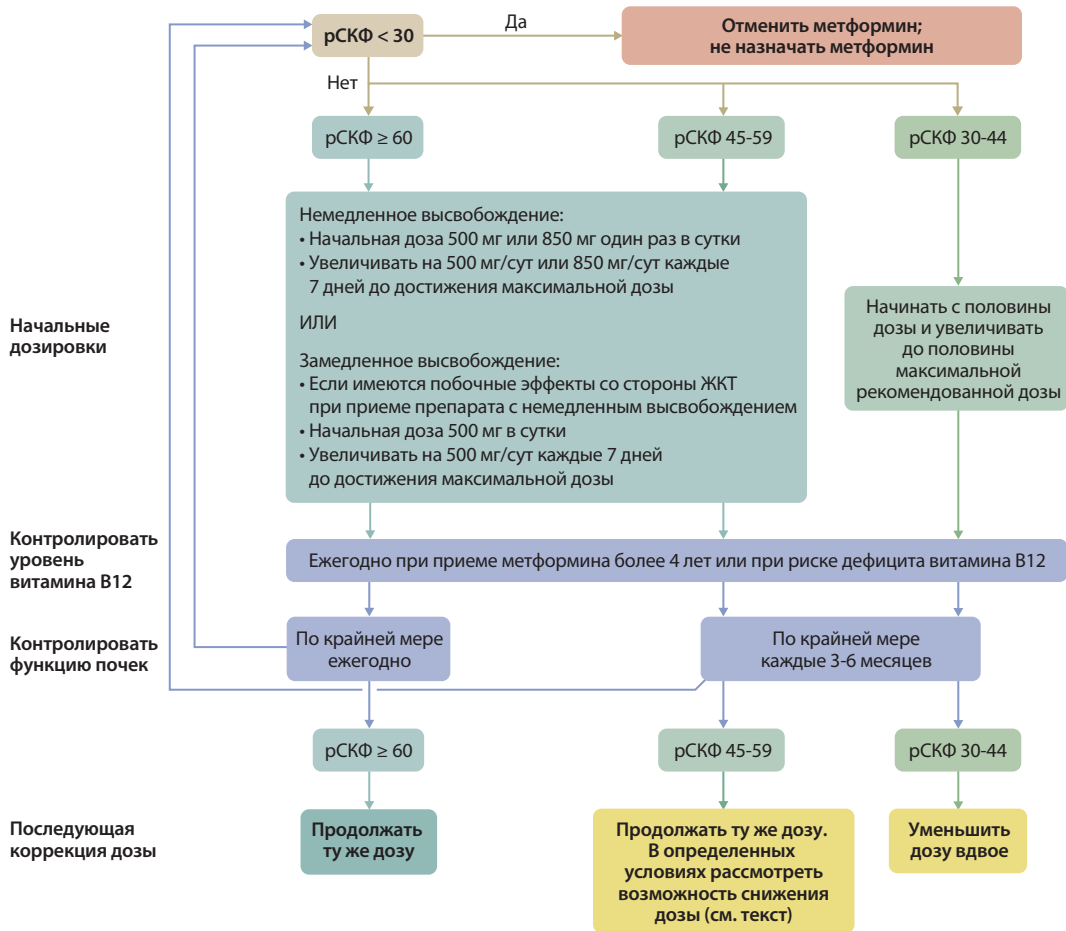


Рисунок 22 | Предлагаемый подход к дозированию метформина в зависимости функции почек. ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (в мл/мин на 1,73 м²).

торинг уровня витамина В12 следует рассматривать у пациентов, которые длительное время находятся на лечении метформинем (например, более 4 лет) или у пациентов, подверженных риску дефицита витамина В12 (например, у пациентов с синдромом мальабсорбции или диетическими ограничениями [веганы]).

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимо проведение РКИ для того, чтобы:
- Оценить безопасность, эффективность и потенциальный кардиопротективный и ренопротекторный эффект применения метформина у пациентов с СД2 и ХБП, включая пациентов с $eGFR < 30$ мл/мин на 1,73 м² или находящихся на диализе.
 - Оценить безопасность и эффективность применения метформина у реципиентов почечного трансплантата.

4.2 Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2)

Пациенты с СД2 и ХБП имеют повышенный риск как сердечно-сосудистых осложнений так и прогрессирования почечной недостаточности. Таким образом, стратегии профилактического лечения, снижающие риск неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов, имеют первостепенное значение. Имеются существенные доказательства, подтверждающие, что у этих пациентов иНГЛТ2 оказывают значительное нефропротективное и кардиопротективное действие. Это было продемонстрировано в: (i) трех крупных РКИ (например, исследование «Влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с диабетом II типа, выведение избытка глюкозы» [EMPA-REG], «Исследование по оценке сердечно-сосудистых эффектов канаглифлозина» [CANVAS] и исследование «Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые осложнения» [DECLARE-TIMI 58]) [241, 243, 244, 271], в которых показана эффективность в отношении первичных сердечно-сосудистых исходов и вто-

ричных почечных исходов; (ii) метаанализе этих трех исследований сердечно-сосудистых исходов с применением стратификации по подгруппам с ХБП [238]; (iii) РКИ «Клиническая оценка канаглифлозина и почечной недостаточности при диабете с установленной нефропатией» (CREDENCE), специально разработанном для оценки первичных почечных исходов, но также предоставившем данные о вторичных исходах [242]; (iv) метаанализе четырех исследований (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58), оценивавших почечные исходы [237]; и (v) двух РКИ «Дапаглиф-

лозин и профилактика неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности» (DAPA-HF) [240] и «Влияние эмпаглифлозина на исходы пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса» (EMPEROR-Reduced) [244a], в которых оценивались такие первичные исходы как сердечная недостаточность/смерть от сердечно-сосудистых заболеваний среди взрослых со сниженной фракцией выброса, страдающих или не страдающих СД2, и также стратифицированных по рСКФ (<60 и ≥60 мл/мин на 1,73 м²) (Рисунок 23).

	EMPA-REG ²⁴⁴	CANVAS ²⁴¹	DECLARE-TIMI 58 ²⁴³	CREDENCE ²⁴²
Препарат	Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг один раз в сутки	Канаглифлозин 100 мг, 300 мг один раз в сутки	Дапаглифлозин 10 мг один раз в сутки	Канаглифлозин 100 мг один раз в сутки
Общее количество участников	7020	10,142	17,160	4401
N (%) с ССЗ	7020 (100%)	6656 (66%)	6974 (41%)	2220 (50%)
Критерий рСКФ для включения в исследование	≥30 мл/мин на 1,73 м ²	≥30 мл/мин на 1,73 м ²	КлКр ≥60 мл/мин, 45% имели рСКФ 60-90	30-90 мл/мин на 1,73 м ² , АКС 300-5000 мг/г
Средняя рСКФ при включении в исследовании (мл/мин на 1,73 м²)	74	76	85	56
N (%) с рСКФ <60	1819 (26%)	2039 (20%)	1265 (7.4%)	2592 (59%)
АКС	Нет критериев. АКС <30 мг/г (3 мг/ммоль) в 60%; 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) в 30%; >300 мг/г (30 мг/ммоль) в 10%	Нет критериев. Медиана АКС 12,3 мг/г (1,23 мг/ммоль)	Нет критериев	Критерии: АКС >300-5000 мг/г (30-500 мг/ммоль); медиана АКС 927 мг/г (92,7 мг/ммоль)
Последующее наблюдение (медиана, годы)	3.1	2.4	4.2	2.6
Первичный исход(ы)	СНСС	СНСС	(1) СНСС; (2) Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН	Композитный почечный исход
Результаты оценки СС исходов	СНСС: ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,74-0,99; Госпитализация по поводу СН: ОР: 0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85	СНСС: ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,75-0,97; Госпитализация по поводу СН: ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,52-0,87	СНСС: ОР: 0,93; 95% ДИ: 0,84-1,03; Смерть от ССЗ или госпитализация по поводу СН: ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,73-0,95	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт: ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,67-0,95; госпитализация по поводу СН: ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,47-0,80
Почечные исходы	Возникновение или усугубление нефропатии (прогрессирование до тяжелой альбуминурии, удвоение СКр, начало ЗПТ или почечная смерть) и возникновение альбуминурии	Композитный исход: удвоение СКр, тХПН или смерти от почечных причин	Композитный исход: снижение рСКФ на ≥40% до <60 мл/мин на 1,73 м ² , тХПН, ССЗ или смерть от почечных причин	Композитный исход: тХПН, удвоение СКр или смерть от почечных или СС причин
Результаты оценки почечных исходов	Возникновение/усугубление нефропатии: 12,7% против 18,8% эмпаглифлозин против плацебо [ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70]. Возникновение альбуминурии: НЗ	Композитный почечный исход: 1.5 против 2.8 1000 пациенто-лет в исследовании канаглифлозин по сравнению с плацебо [ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33-0,84 ²⁷¹]	Композитный почечный исход: ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,67-0,87	ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,59-0,82

Рисунок 23 | Исследования влияния ингибиторов НГЛТ2 на сердечно-сосудистые и почечные исходы. АКС, альбумин-креатининовое соотношение; ДИ, доверительный интервал; ЗПТ, заместительная почечная терапия; ИМ, инфаркт миокарда; КлКр, клиренс креатинина; НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; НЗ, не значимые; ОР, отношение рисков; СД2, сахарный диабет 2 типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКр, сывороточный креатинин; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; СН, сердечная недостаточность; СНСС, серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; СС, сердечно-сосудистые; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; тХПН, терминальная почечная недостаточность.

Ингибиторы НГЛТ2 снижают уровень глюкозы в крови, подавляя канальцевую реабсорбцию глюкозы. Они также оказывают мочегонное действие, так как вызванная ими глюкозурия приводит к осмотическому диурезу и увеличению количества выделяемой мочи. Кроме того, иНГЛТ2, по-видимому, изменяют метаболизм запасов энергии за счет сдвига от утилизации углеводов к кетогенезу. В ранее выполненном метаанализе 45 РКИ иНГЛТ2 продемонстрировали умеренное снижение уровня HbA1c (средняя разница 0,7%), снижение систолического артериального давления (4,5 мм рт.ст.) и снижение веса (-1,8 кг) [272]. Но несмотря на то, что эти благоприятные воздействия на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний были незначительными, иНГЛТ2 продемонстрировали существенное уменьшение числа как комбинированных сердечно-сосудистых исходов, так и комбинированных почечных исходов. Благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему и почки, по-видимому, не зависит напрямую от снижения уровня глюкозы, что указывает на наличие других органопротективных механизмов, таких как снижение внутривенозного давления и гиперфильтрации в отдельных нефронах, приводящее к сохранению функции почек [273]. В настоящее время безопасность и эффективность иНГЛТ2 для пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м², реципиентов почечного трансплантата и больных СД1 менее изучены и продолжают изучаться; дальнейшие исследования помогут уточнить преимущества для почек и сердечно-сосудистой системы в этих подгруппах.

Рекомендация 4.2.1: Мы рекомендуем лечить пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м² препаратами иНГЛТ2 (1А).

В данной рекомендации придается большее значение нефропротективным и кардиопротективным эффектам применения иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и ХБП, и меньшее значение стоимости и побочным эффектам этого класса препаратов. Это сильная рекомендация, поскольку, по мнению рабочей группы, все или почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы получить лечение иНГЛТ2.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Ниже приведены подробные сведения о сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых и почечных исходах.

Сердечно-сосудистые исходы. В исследовании EMPA-REG приняли участие более 7000 пациентов с СД2, исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 7%-10%, диагностированными ССЗ (почти 100%) и рСКФ не менее 30 мл/мин на 1,73 м² [244]. Из них 1819 (25,9%) участников имели рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м². Участники были рандомизированы к приему 10 или 25 мг эмпаглифлозина или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 3,1 года. В целом в этом исследовании эмпаглифлозин снижал 3-балльную СНССС на 14% (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,74-0,99).

Среди участников исследования EMPA-REG с рСКФ 30-60 мл/мин на 1,73 м² наблюдалась тенденция к улучшению первичных сердечно-сосудистых исходов, которая не была статистически значимой в этой подгруппе, однако не имелось никаких доказательств гетерогенности эффекта лечения во всех подгруппах рСКФ (Р-взаимодействие = 0,20). В предварительном заданном анализе EMPA-REG пациентов с уже имеющимся заболеванием почек, определяемым как рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² и/или АКС >300 мг/г, эмпаглифлозин по сравнению с плацебо приводил к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,52-0,98), смертности от всех причин (ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,59-0,99) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,42-0,87) [274].

Программа CANVAS, объединившая данные двух РКИ (CANVAS и CANVAS-R), включала более 10 000 пациентов с СД2, HbA1c от 7,0% до 10,5% и рСКФ не менее 30 мл/мин на 1,73 м² [241]. Примерно у двух третей (66%) участников были диагностированы ССЗ, а 2039 пациентов (20,1%) страдали ХБП с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м². Участники были рандомизированы к приему 100 или 300 мг канаглифлозина в сутки или плацебо, с медианой длительности наблюдения 2,4 года. Как и в исследовании EMPA-REG, канаглифлозин SGLT2i также снижал СНССС на 14% (ОР: 0,86; 95% ДИ: 0,75-0,97).

В анализах подгрупп исследования CANVAS пациенты с рСКФ 30-60 мл/мин на 1,73 м² также характеризовались положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему с СНССС в качестве первичного исхода (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,55-0,90), при этом не имелось никаких доказательств гетерогенности эффекта лечения в зависимости от уровня рСКФ (Р-взаимодействие = 0,20).

В исследовании DECLARE-TIMI 58 приняли участие 17 160 пациентов с уровнем HbA1c 6,5%-12%. Только у 41% пациентов были диагностированы ССЗ; остальные 59% пациентов имели множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, таким образом, в основном это было исследование первичной профилактики [275]. Хотя критерием отбора был клиренс креатинина ≥60 мл/мин, у 1265 участников (7,4%) рСКФ составляла <60 мл/мин на 1,73 м². Участники были рандомизированы к приему 10 мг дапаглифлозина в сутки или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 4,2 года. В исследовании в целом дапаглифлозин удовлетворял первичной конечной точке при оценке безопасности – не меньшей эффективности для СНССС, но его превосходство для СНССС (одна

из двух первичных конечных точек) не достигло статистической значимости. Однако дапаглифлозин действительно снижал частоту второго первичного исхода для оценки эффективности – смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,73-0,95) [243]. Также не было обнаружено доказательств гетерогенности по подгруппам рСКФ для первичных исходов эффективности, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (Р-взаимодействие = 0,37) или исходов СНССС по подгруппам рСКФ (Р-взаимодействие = 0,99).

В исследовании CREDENCE среди пациентов с СД2 и ХБП (подробнее обсуждается ниже) канаглифлозин снижал риск вторичных сердечно-сосудистых исходов: госпитализации по поводу сердечной недостаточности и СНССС на 39% (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,47-0,80) и 20% (ОР: 0,80; 95% ДИ: 0,67-0,95), соответственно [242].

Количество участников с СД2 и ХБП (рСКФ от 30 до <60 мл/мин на 1,73 м²) и количество событий были относительно незначительными во всех этих исследованиях. Таким образом, в метаанализе 2019 года были объединены данные исследования EMPA-REG, программы CANVAS и исследования DECLARE-TIMI 58 и изучены сердечно-сосудистые исходы среди пациентов, страдающих и не страдающих ХБП [238]. У участников исследований с рСКФ от 30 до <60 мл/мин на 1,73 м² и НГЛТ2 аналогичным образом снижали риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47-0,77) и СНССС (ОР: 0,82; 95% ДИ: 0,70-0,95).

Исходы сердечной недостаточности. Примечательно, что значительное снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности наблюдалось во всех трех исследованиях (EMPA-REG, CANVAS и DECLARE-TIMI 58). Этот результат был также подтвержден в регистре реальной клинической практики со снижением риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при применении иНГЛТ2, что отражает благоприятное воздействие, наблюдавшееся в РКИ [276]. В исследовании DAPA-HF приняли участие 4744 пациента с симптомами СНФВ, определяемой как фракция выброса ≤40%, с рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м² (средняя рСКФ 66 мл/мин на 1,73 м²), 55% участников этого исследования не страдали диабетом [240]. При наблюдении с медианой длительности 18,2 месяцев первичный исход – смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или экстренное посещение врача в связи с сердечной недостаточностью наблюдался у 16,3% пациентов группы дапаглифлозина и у 21,2% пациентов группы плацебо (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,65-0,85). Первичный исход был отмечен оди-

наково реже на дапаглифлозине у больных диабетом и без диабета, без какого-либо эффекта гетерогенности по диабетическому статусу. Первичный исход не различался по частоте у пациентов с рСКФ ≥60 мл/мин на 1,73 м² (ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,63-0,92) и <60 мл/мин на 1,73 м² (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,59-0,86). Эти данные позволяют предположить наличие потенциальных преимуществ для сердечно-сосудистой системы среди пациентов с ХБП и СНФВ даже если они не страдают диабетом.

В исследовании EMPEROR-Reduced были включены 3730 пациентов с СНФВ, определяемой как фракция выброса ≤40%, с рСКФ ≥20 мл/мин на 1,73 м² (средняя рСКФ 62 мл/мин на 1,73 м²), 50% из них страдали с СД2 [244a]. При наблюдении с медианой длительности 16 месяцев первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, наступил у 19,4% пациентов в группе эмпаглифлозина и у 24,7% пациентов в группе плацебо (ОР: 0,75; 95% ДИ: 0,65-0,86). Как и в исследовании DAPA-HF, первичный исход наблюдался одинаково реже на эмпаглифлозине у больных с диабетом и без диабета. Первичный исход у пациентов с рСКФ ≥60 мл/мин на 1,73 м² составил: ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,55-0,83, а для пациентов с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² составил: ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,69-1,00. Также сообщалось о комбинированном почечном исходе с отношением рисков равном 0,50 (95% ДИ: 0,32-0,77).

Недавний метаанализ исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced показал, что комбинированный исход в виде первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составляет: 0,72 (95% ДИ: 0,62-0,82) для рСКФ ≥60 мл/мин на 1,73 м² и ОР: 0,77 (95% ДИ: 0,68-0,88) для рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м²; также сообщалось о комбинированном почечном исходе: ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,43-0,90 (P = 0,013) [276a].

Почечные исходы. В исследовании EMPA-REG (эмпаглифлозин по сравнению с плацебо) также оценивался заранее определенный почечный исход – возникновение или ухудшение течения нефропатии, определяемое как прогрессирование до тяжелой альбуминурии (АКС >300 мг/г [30 мг/ммоль]), удвоение уровня сывороточного креатинина, сопровождающееся рСКФ ≤45 мл/мин на 1,73 м², начало заместительной почечной терапии или почечная смерть.

Возникновение или ухудшение течения нефропатии отмечалось реже в группе эмпаглифлозина – 12,7% против 18,8% с ОР 0,61 (95% ДИ: 0,53-0,70) [273].

В программе CANVAS (общая когорта, включая пациентов с исходной ХБП и без нее) канаглифлозин также оказывал положительное влияние на почки со снижением риска прогрессирования альбуминурии на 27% (ОР: 0,73; 95% ДИ: 0,67-0,79),

и риска композитного исхода – почечной недостаточности (снижение рСКФ на $\geq 40\%$, необходимость заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин) на 40%; ОР: 0,60; 95% ДИ: 0,47-0,77 [241]. В программе CANVAS также оценивались дополнительные заранее определенные почечные исходы [271]. Композитные почечные исходы – удвоение уровня сывороточного креатинина, тХПН и смерть от почечных причин наблюдались у 1,5 против 2,8 на 1000 пациенто-лет в группах канаглифлозина и плацебо соответственно (ОР: 0,53; 95% ДИ: 0,33-0,84). Также на канаглифлозине наблюдалось снижение альбуминурии и замедление снижения рСКФ [271].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин по сравнению с плацебо) отмечено 1,3%-е снижение абсолютного и 24%-е снижение относительного риска вторичного почечного исхода (композитный исход: снижение рСКФ на $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, тХПН и сердечно-сосудистая или почечная смерть; ОР: 0,76; 95% ДИ: 0,67-0,87) [243]. В исследовании DAPA-HF вторичный исход – ухудшение функции почек (определяемое как устойчивое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, тХПН или почечная смерть) наблюдался в 1,2% случаев в группе дапаглифлозина и 1,6% – в группе плацебо (ОР: 0,71; 95% ДИ: 0,44-1,16), что не было статистически значимым ($P = 0,17$) [240, 277]. Однако средняя продолжительность исследования DAPA-HF составила всего 18,2 месяца, что, возможно, было недостаточно длительным сроком для того, чтобы получить данные о почечных исходах.

Вышеупомянутый метаанализ, проведенный в 2019 году, объединил данные исследования EMPA-REG, программы CANVAS и исследования DECLARE-TIMI 58 и позволил оценить почечные исходы у пациентов, страдающих и не страдающих ХБП [238]. У участников этих исследований с рСКФ от 30 до < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ иНГЛТ2 снижали риск неблагоприятных почечных исходов (композитный исход: ухудшение почечной недостаточности, тХПН или почечная смерть; ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,51-0,89). В описанных выше исследованиях сердечно-сосудистых исходов почечные события являлись вторичными исходами и не находились в центре внимания. Кроме того, хотя указанный метаанализ показал отчетливые результаты в подгруппах с сниженной функцией почек, в нем также, по-видимому, предполагается некоторое ослабление преимуществ для почек по мере ухудшения рСКФ, с наилучшими результатами у пациентов с нормальной рСКФ [238].

Эти доказательства были дополнительно изучены в исследовании CREDENCE, которое было первым РКИ с применением иНГЛТ2, специально разработанным для оценки первичных почечных исходов у пациентов, страдавших исключительно альбуминурической ХБП [242]. В исследовании CREDENCE

были включены пациенты с СД2 (с уровнем HbA1c 6,5%-12,0%) и ХБП, определяемой по рСКФ 30-90 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, с альбуминурией (АКС 300-5000 мг/г [30-500 мг/ммоль]), которые получали стандартную медицинскую помощь, включая максимально переносимые дозы иАПФ или БРА. В исследовании CREDENCE 50% пациентов имели диагностированные ССЗ. Пациенты были рандомизированы к приему канаглифлозина в дозе 100 мг в сутки или плацебо и наблюдались в течение 2,6 лет, при этом исследование было досрочно прекращено в связи с очевидными преимуществами исследуемого препарата в соответствии с рекомендациями Комитета по безопасности и мониторингу данных. Первичный почечный исход определялся как композитная конечная точка: тХПН, удвоение уровня сывороточного креатинина или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин. Первичный исход наступил в 43,2 и 61,2 случаев на 1000 пациенто-лет в группе канаглифлозина и плацебо соответственно, что означало относительное снижение частоты первичного почечного исхода на 30% при применении канаглифлозина (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,59-0,82). Даже в отношении вторичного исхода – диализа, трансплантации почки или почечной смерти получены доказательства значительных преимуществ (ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,54-0,97). Не имелось никаких доказательств гетерогенности лечебного воздействия в подгруппах, определяемых по рСКФ или АКС (Р-взаимодействия были незначительными).

Предварительные неопубликованные результаты второго исследования «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при ХБП» (DAPA-CKD), в котором 4304 пациента с рСКФ 25-75 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ и АКС ≥ 200 мг/г (20 мг/ммоль) были рандомизированы к приему дапаглифлозин (10 мг/сут) или плацебо, показали, что все первичные и вторичные конечные точки были достигнуты. Поскольку на момент написания настоящего руководства исследование еще не было опубликовано, это исключает внеение данных исследования DAPA-CKD в наш текущий систематический обзор, но обновление будет произведено после получения полного набора данных.

В дополнение к улучшению композитных почечных исходов применение иНГЛТ2 приводило к меньшему ежегодному снижению рСКФ и уменьшению альбуминурии или снижению прогрессирования альбуминурии до тяжелой [242, 271, 273, 278]. Обновленный метаанализ 2019 года объединил данные четырех основных РКИ иНГЛТ2, в которых оценивались основные почечные исходы (EMPA-REG, CANVAS, CREDENCE и DECLARE-TIMI 58) [237]. Этот анализ, в который вошли почти 39 000 больных СД2, показал, что иНГЛТ2 значительно (на 33%) снижают риск диализа, трансплантации почки или почечной смерти (ОР: 0,67; 95% ДИ: 0,52-0,86). Также наблюдалось снижение частоты тХПН

и ОПП. Положительное влияние иНГЛТ2 на почечные исходы было отмечено во всех подгруппах рСКФ [237], включая пациентов, у которых рСКФ составляла 30–45 мл/мин на 1,73 м². В регистре реальной клинической практики после сопоставления по приверженности к лечению, начало приема иНГЛТ2 приводило снижению риска комбинированного почечного исхода – снижения рСКФ на 50% или тХПН (ОР: 0,49; 95% ДИ: 0,35–0,67) на 51%. Эти данные позволяют предположить, что благоприятное воздействие на почки, наблюдаемое в клинических исследованиях, распространяются и на клиническую практику [279].

Вред. Ингибиторы НГЛТ2 вызывают повышенный риск диабетического кетоацидоза; однако при СД2 это наблюдается редко, по данным предыдущего метаанализа менее чем в 1 случае на 1000 пациенто-лет [238]. В исследовании CREDENCE этот показатель составил 2,2 против 0,2 на 1000 пациенто-лет для канаглифлозина по сравнению с плацебо [242].

В исследовании CANVAS (но не в исследовании CANVAS-R) наблюдалась более высокая частота переломов, связанных с канаглифлозином [238]. Следует отметить, что в исследовании CREDENCE, в котором оценивалась доза 100 мг/сут канаглифлозина, высокая частота переломов не наблюдалась [242].

При лечении иНГЛТ2 существует повышенный риск микотических инфекций гениталий как у мужчин, так и у женщин, что подтверждается во всех исследованиях. В исследовании CREDENCE, которое проводилось среди пациентов, страдавших исключительно СД2 и ХБП, это произошло у 2,27% пациентов в группе канаглифлозина по сравнению с 0,59% пациентов, получавших плацебо [242]. В большинстве случаев с такими инфекциями можно справиться с помощью местного применения противогрибковых препаратов [280]. Практика ухода за собой, такая как ежедневное обмывание, может снизить риск генитальных микотических инфекций.

Повышенный риск ампутации нижних конечностей, наблюдавшийся при приеме канаглифлозина в исследовании CANVAS [241], не был отмечен в исследовании CREDENCE [242], хотя в этом исследовании особое внимание уделялось уходу за ногами с целью профилактики. Этот риск ампутации также не наблюдался при приеме других иНГЛТ2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) в исследованиях EMPA-REG и DECLARE-TIMI 58, соответственно. Таким образом, остается неясным, был ли повышенный риск ампутации нижних конечностей в программе CANVAS связан с различиями в исследуемых популяциях пациентов или протоколах испытаний, или был случайным. Однако во время набора пациентов в исследование CREDENCE была внесена поправка, исключающая тех, кому грозит ампутация. В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия, ампутация нижних конечностей

и переломы возникали нечасто и были сопоставимы по частоте между двумя группами лечения [240]. Регулярный профилактический уход за ногами и адекватная гидратация могут снизить риск возникновения осложнений со стороны стоп, также следует соблюдать осторожность при применении иНГЛТ2 у пациентов с перенесенной ампутацией в анамнезе.

Качество доказательств. Общее качество доказательств высокое. Данная рекомендация основана на высококачественных доказательствах, полученных из двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ иНГЛТ2, которые включали подгруппу пациентов с ХБП С1–С3б (категория СКФ, рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м²), метаанализа РКИ, объединяющего данные об эффективности для этой подгруппы ХБП, и РКИ, в котором участвовали исключительно пациенты с СД2 и альбуминурией. На основании этих данных имеются доказательства среднего и высокого качества о том, что лечение иНГЛТ2 снижает нежелательные последствия у пациентов с СД2 и ХБП, в частности смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и прогрессирование ХБП. Обновленные данные Кокрэйновского систематического обзора 2018 года и метаанализ, проведенные группой по анализу доказательств, выявили высокое качество доказательств для большинства критических и важных исходов, за исключением гипогликемии, при которой требуется помощь третьих лиц, переломов, и уровня HbA1c из-за неточности или ограничений исследований (Дополнительная таблица S19 [242, 243, 281–291]) [292].

- **Дизайн исследований:** как уже отмечалось, к настоящему времени проведено 4 РКИ [241–244] и метаанализ этих 4 исследований [237], которые подтвердили значительные преимущества иНГЛТ2 для клинически значимых почечных исходов, помимо одной только протеинурии в качестве суррогатного маркера. Следует отметить, что в исследовании CREDENCE в первую очередь оценивались почечные исходы при применении иНГЛТ2 [242]. Кроме того, группа по анализу доказательств выявила 13 соответствующих РКИ в обновленном Кокрэйновском систематическом обзоре [242, 243, 281–291].
- **Риск систематической ошибки** невысок, поскольку эти РКИ продемонстрировали хорошее сокрытие распределения и надлежащее заслепление с полным учетом большинства пациентов и исходов. В метаанализе, проведенном Зельникер и др. [238], авторы обнаружили, что все три исследования соответствовали критериям низкого риска систематической ошибки, который был оценен с помощью Кокрэйновского инструмента для изучения риска систематической ошибки в РКИ. Кокрэйновский обзор, обновленный группой по анализу доказательств, выявил низкий риск систематической ошибки для большинства ис-

ходов, за исключением 2 исходов, которые продемонстрировали неясное заслепление специалистов по оценке исходов для большинства включенных исследований.

- *Согласованность доказательств* от умеренной до высокой, с неизменным положительным эффектом для почек во всех исследованиях и по исходным группам рСКФ и альбуминурии [237].
- *Косвенность*: в РКИ непосредственно сравнивалось действие иНГЛТ2 с плацебо, при этом другие потенциально искажающие клинические переменные, как правило, надлежащим образом распределялись между группой лечения и контрольной группой.
- *Точность* хорошего уровня, поскольку в проведенных исследованиях участвовало большое количество пациентов с приемлемой частотой исходов и, следовательно, небольшими доверительными интервалами. Кокрэйновский обзор, обновленный группой по анализу доказательств, выявил серьезную неточность для одного исхода, гипогликемии, при которой требуется помощь третьих лиц, поскольку таких событий было очень мало – значительно меньше требуемого оптимального объема информации (как правило, значение 300 событий при умеренных размерах эффекта и исходных рисках) [293].
- *Публикационное смещение*: все опубликованные РКИ были зарегистрированы на сайте clinicaltrials.gov. Кроме того, оценки воронкообразного графика не указывают на какие-либо опасения относительно публикационного смещения.

Ценности и предпочтения. Потенциальные преимущества иНГЛТ2 в отношении сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых и почечных исходов были признаны критически важными для пациентов. Например, пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или с высоким риском развития сердечной недостаточности особенно выиграют от применения этого класса препаратов. Кроме того, пациенты, которые предпочитают пероральные препараты инъекционным формам также отдадут предпочтение лечению иНГЛТ2. Вместе с тем, Рабочая группа пришла к выводу, что могут существовать индивидуальные, связанные с пациентами факторы, которые снизят предпочтение в пользу иНГЛТ2 у некоторых групп, например, у больных с повышенным риском гиповолемии, генитальными инфекциями или ампутацией нижних конечностей из-за язвы стопы. Пожилые женщины с инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе также могут предпочесть этот класс препаратов.

Рабочая группа пришла к выводу, что почти все подлежащие этому виду лечения с клинической точки зрения и хорошо информированные пациенты сделают выбор в пользу лечения иНГЛТ2 из-за их нефропротективных и кардиопротективных эффектов, а не в пользу других видов лечения или

отказа от лечения. Пациенты с высоким риском побочных эффектов (описанные выше) или пациенты, для которых представляют проблему стоимость, отсутствие страховки или недоступность иНГЛТ2, могут выбрать альтернативный препарат.

Использование ресурсов и другие затраты. Хотя некоторые модели показали, что использование иНГЛТ2 является экономически эффективной стратегией среди пациентов с СД2, учитывая благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему [294, 295], стоимость этих препаратов нередко может препятствовать их использованию и заставить некоторых пациентов применять другие, более дешевые пероральные средства (особенно сульфонилмочевину), хотя последние и не имеют такого же уровня доказательности в отношении пользы для сердечно-сосудистой системы и почек. Во многих случаях получение компенсации или предварительного разрешения от страховых компаний для покрытия расходов на иНГЛТ2 оборачивается чрезмерной нагрузкой на медицинских работников и пациентов. Существуют различия в страховом покрытии этого класса лекарств и способности людей оплачивать лечение по текущим расценкам. Доступность лекарств также варьирует в различных странах и регионах. Таким образом, при принятии решения о лечении необходимо учитывать предпочтения каждого пациента относительно соотношения пользы и вреда альтернативных методов лечения, доступность лекарств и их стоимость. В конечном счете, некоторые пациенты могут оказаться не в состоянии позволить себе новые лекарства, и при принятии обоснованных решений их следует информировать об альтернативных методах лечения СД2 и ХБП, включая медикаментозное лечение и модификацию образа жизни.

Аспекты применения/внедрения. По данным РКИ пациенты с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ выигрывали от терапии иНГЛТ2. В ходе анализа подгрупп проведенных исследований этот вывод подтвердился для всех пациентов, независимо от возраста, пола и расы. Таким образом, данная рекомендация справедлива для пациентов всех возрастов, рас и обоих полов. Однако для подтверждения эффективности и потенциального вреда в конкретных группах пациентов необходимы долгосрочное наблюдение и дальнейший сбор данных о реальной практике.

В частности, нет достаточных доказательств оценки эффективности и безопасности иНГЛТ2 у пациентов, перенесших трансплантацию почки, более уязвимых к инфекциям из-за иммуносупрессии; дальнейшие исследования должны прояснить этот вопрос. Поэтому данная рекомендация не применима к реципиентам почечного трансплантата (см. Практический совет 4.2.8).

В исследованиях EMPA-REG, CANVAS и CREDENCE [241, 242, 244] принимали участие

пациенты с таким низким уровнем рСКФ как 30 мл/мин на 1,73 м², и эффективность и безопасность в этих исследованиях были одинаковыми при всех уровнях рСКФ вплоть до этого порогового значения. Пациенты с исходной ХБП С4 стадии (СКФ 15-29 мл/мин на 1,73 м²) и С5 стадии (почечная недостаточность; СКФ <15 мл/мин на 1,73 м²) в исследованиях не включались. Таким образом, начало применения иНГЛТ2 рекомендуется пациентам с рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м², но не пациентам с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м², для которых отсутствуют доказательства пользы и безопасности. Однако это условие может измениться, как только появятся опубликованные данные предстоящих исследований (DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY). Согласно результатам исследования CREDENCE пациенты могут продолжать лечение иНГЛТ2, если их рСКФ снижается ниже 30 мл/мин на 1,73 м², вплоть до диализа. Необходимы дополнительные данные относительно начала лечения при рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м².

Краткое описание препаратов иНГЛТ2 с доказанной пользой для почек или сердечно-сосудистой системы, их одобренные FDA дозы и коррекция доз, рекомендованная при ХБП, представлены на Рисунке 25.

Обоснование

Для пациентов с ХБП с рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м² настоящее руководство KDIGO рекомендует использовать иНГЛТ2 вместе с метформином. Это сильная рекомендация из-за известных нефропротективных и кардиопротективных эффектов у пациентов с СД2 и ХБП, что продемонстрировано в высококачественных исследованиях, таких как CANVAS, CREDENCE, DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58 и EMPA-REG. По мнению Рабочей группы, почти все хорошо информированные пациенты предпочли бы это лечение несмотря на риск развития диабетического кетоацидоза, микотических инфекций и осложнений со стороны стоп.

На момент публикации данного руководства результаты DAPA-CKD, второго РКИ иНГЛТ2, включавшего только пациентов с ХБП, были впервые представлены на заседании Европейского общества кардиологов в 2020 году. В этом исследовании сообщалось, что дапаглифлозин (10 мг в сутки) существенно снижал риск первичного комбинированного исхода (устойчивое снижение рСКФ ≥50%, почечная недостаточность, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) по сравнению с плацебо (ОР: 0,61; 95% ДИ: 0,51-0,72; P <0,0001). Исследование DAPA-CKD включало пациентов с ХБП и с СД2 (68%) и с ХБП без СД2 (32%), имевших альбуминурию (200-5000 мг/г [20-500 мг/ммоль]) и исходную рСКФ 25-75 мл/мин на 1,73 м² [295а, 295б]. Показанные преимущества в отношении первичного исхода были аналогичными вне зависимости от наличия или отсутствия диабета и исходных уровней

альбуминурии и рСКФ. Вторичные исходы, включая смертность от всех причин, также значительно улучшились. Эти результаты соответствуют данным вышеприведенных исследований иНГЛТ2 у больных СД2, и еще больше усиливают доказательную базу для использования иНГЛТ2 у пациентов с СД2 по всем категориям рСКФ и альбуминурии.

Дополнительные данные будут получены из исследований DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY (которые включают участников с рСКФ ниже 20 мл/мин на 1,73 м²) [295с], VERTIS-CV (у пациентов с СД2 и АСС3) [295д] и других.

После публикации полных данных этих исследований KDIGO включит их в метаанализы на платформе MAGICapp, чтобы предоставить обновленные сводные оценки преимуществ и рисков иНГЛТ2. Примечательно, что данные исследований с участием пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² (таких как DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY), могут способствовать использованию иНГЛТ2 для лечения пациентов с рСКФ ниже, чем в настоящее время рекомендовано в данном руководстве, но для оценки этой возможности потребуются более детальные сведения.

Приоритетность терапии иНГЛТ2 у пациентов с высоким риском, таких как пациенты с ХБП, соответствует рекомендациям других профессиональных обществ, включая Американскую коллегию кардиологов (АКК) [296], совместное заявление Американской диабетической ассоциации (АДА) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (ЕАСД) [245, 246], а также совместное руководство Европейского общества кардиологов (ЕОК) и ЕАСД [297]. В заявлении АДА/ЕАСД рекомендуется, чтобы пациенты с СД2, у которых были диагностированы АСС3, ХБП или клиническая сердечная недостаточность, получали в рамках сахароснижающей терапии лечение иНГЛТ2 (или АР ГПП-1) с доказанным положительным эффектом для сердечно-сосудистой системы – независимо от HbA1c, но с учетом индивидуальных особенностей пациента [298-301].

В рекомендациях отсутствует ясность относительно начальной терапии у пациентов, ранее не принимавших сахароснижающие препараты. Большинство рекомендаций предлагают начальную терапию метформином, тогда как руководство ЕОК рекомендует начальную терапию иНГЛТ2 для пациентов с высоким риском ССЗ. Данное руководство KDIGO рекомендует использовать как метформин, так и иНГЛТ2 для большинства пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м².

В руководстве ЕОК 2019 года содержится рекомендация класса I по использованию иНГЛТ2 у пациентов с СД2 и АСС3 или с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском (который включает поражение органов-мишеней, такое как ХБП) [297]. Разница между рекомендациями ЕОК/ЕАСД и текущими рекомендациями KDIGO может

быть обусловлена различными суждениями о роли популяций, изучавшихся в наиболее значимых клинических исследованиях. Доказательства особенно убедительны для популяции, изученной в исследовании CREDENCE (АКС >300 мг/г и рСКФ 30-90 мл/мин на 1,73 м²), поскольку CREDENCE было единственным исследованием, посвященным специально почечным исходам. И напротив, положительный эффект, наблюдаемый у пациентов с меньшей экскрецией альбумина, был обнаружен в исследованиях сердечно-сосудистых исходов, в которых почечные исходы рассматривались как вторичные.

Эффективность и безопасность иНГЛТ2 при СД1 не установлена. В США лечение иНГЛТ2 остается off-label, так как FDA не одобрило его использование при СД1. Европейская комиссия одобрила применение дапаглифлозина и сотаглифлозина у некоторых пациентов с СД1 в качестве дополнения к инсулину; аналогичным образом для лечения СД1 дапаглифлозин был одобрен и в Японии.

Практический совет 4.2.1: иНГЛТ2 могут быть добавлены к другим сахароснижающим препаратам у пациентов, чьи целевые показатели гликемии в настоящее время не достигнуты или у тех, кто достиг целевых показателей гликемии, но может безопасно достичь и более низких показателей (Рисунок 24).

Для пациентов, уже принимающих сахароснижающие препараты, решение о начале приема иНГЛТ2 должно приниматься в контексте существующей схемы лечения. При монотерапии иНГЛТ2 риск гипогликемии низкий, поскольку лекарственная глюкозурия уменьшается по мере нормализации уровня глюкозы в крови, но риск может возрасти при одновременном их применении с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипогликемию, такими как сульфонилмочевина или инсулин [302, 303]. Для пациентов, не достигших целевых показателей гликемии, целесообразно добавить иНГЛТ2 к текущей сахароснижающей терапии, информировать о потенциальных побочных

эффектах и следить за изменениями контроля гликемии и симптомами. Для пациентов, достигающих целевых показателей гликемии, особенно тех, у кого не возникают эпизоды гипогликемии, и тех, кто принимает только препараты с низким риском развития гипогликемии (например, метформин, АР ГПП-1, ингибитор ДПП-4, тиазолидинион, акарбоза), возможно безопасное достижение более низких целевых показателей при добавлении иНГЛТ2.

Практический совет 4.2.2: для пациентов, у которых дополнительное снижение уровня глюкозы может увеличить риск развития гипогликемии (например, у тех, кто лечится инсулином или сульфонилмочевинной и в настоящее время достигает целевых показателей гликемии), может потребоваться прекратить или уменьшить дозу сахароснижающего препарата, кроме метформина, чтобы иметь возможность добавить иНГЛТ2.

При применении иНГЛТ2 риск гипогликемии низкий, поскольку лекарственная глюкозурия уменьшается по мере нормализации уровня глюкозы в крови, но риск может возрасти при одновременном их применении с другими лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипогликемию, такими как сульфонилмочевина или инсулин [302, 303]. Если более жесткий контроль гликемии увеличивает риск гипогликемии (например, из-за применения инсулина или сульфонилмочевины с улучшением контроля гликемии в целом), рекомендуется уменьшить дозу других сахароснижающих препаратов или прекратить их прием (за исключением метформина, прием которого следует продолжить), чтобы можно было безопасно начать прием иНГЛТ2 (Рисунок 24). Эта рекомендация особенно важна, если СКФ составляет 45-60 мл/мин на 1,73 м², гораздо меньше опасений возникает если СКФ <45 мл/мин на 1,73 м², когда снижение уровня глюкозы за счет иНГЛТ2 менее значительно. Безусловно, необходимо соблюдать осторожность при снижении доз инсулина, чтобы избежать повышения риска диабетического кетоацидоза.

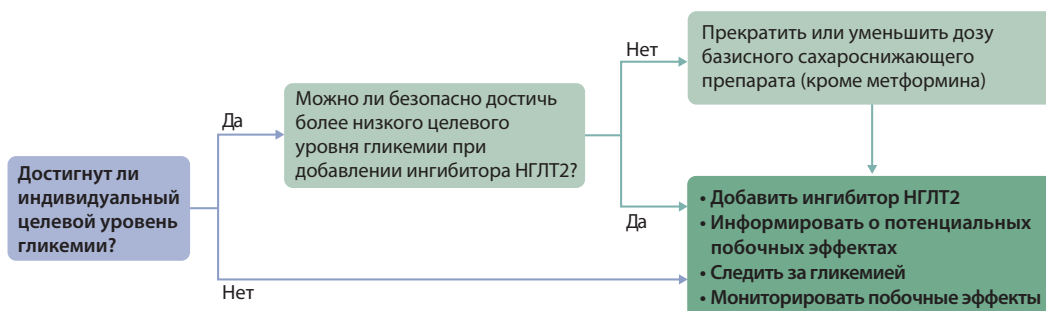


Рисунок 24 | Алгоритм начала терапии ингибиторами НГЛТ2 у пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥30 мл/мин на 1,73 м², которые уже получают лечение сахароснижающими препаратами. НГЛТ2, натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД2, сахарный диабет 2 типа; ХБП, хроническая болезнь почек.

Ингибитор SGLT2	Дозировка	Функция почек, пригодная для включения в основные рандомизированные исследования	Дозировка, одобренная FDA США
Канаглифлозин	100-300 мг 1 раз в сутки	CANVAS: рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ² CREDESCENCE: рСКФ 30-90 мл/мин на 1,73 м ²	Коррекция дозы не требуется, если рСКФ >60 мл/мин на 1,73 м ² 100 мг в сутки, если рСКФ 30-59 мл/мин на 1,73 м ² Избегать начала приема при рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м ² , прекратить прием перед началом диализа
Дапаглифлозин	5-10 мг 1 раз в сутки	DECLARE-TIMI 58: КлКр ≥ 60 мл/мин DAPA-HF: рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ² DAPA-CKD: рСКФ 25-75 мл/мин на 1,73 м ²	Коррекция дозы не требуется, если рСКФ ≥ 45 мл/мин на 1,73 м ² Не рекомендуется при рСКФ <45 мл/мин на 1,73 м ² Противопоказано при рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м ²
Эмпаглифлозин	10-25 мг 1 раз в сутки	EMPA-REG: рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м ² EMPA-KIDNEY: рСКФ 20-90 мл/мин на 1,73 м ² EMPEROR-Reduced: рСКФ ≥ 20 мл/мин на 1,73 м ²	Коррекция дозы не требуется, если рСКФ ≥ 45 мл/мин на 1,73 м ² Избегать применения и прекратить постоянный прием рСКФ <45 мл/мин на 1,73 м ²

Рисунок 25 | Ингибиторы иНГЛТ с подтвержденным положительным воздействием на почки и сердечно-сосудистую систему и коррекция доз, одобренная FDA в США (обратите внимание на различия между странами). Поскольку DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY позволяли включить в исследование пациентов с исходной рСКФ >25 и 20 мл/мин на $1,73$ м² соответственно, уровень рСКФ, на котором можно начинать и продолжать прием этих иНГЛТ может подлежать пересмотру в ожидании будущих данных исследований. иНГЛТ, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; FDA, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Практический совет 4.2.3: при выборе иНГЛТ2 следует уделять приоритетное внимание препаратам с подтвержденным положительным воздействием на почки или сердечно-сосудистую систему и учитывать рСКФ.

На Рисунке 25 показаны одобренные в настоящее время FDA дозы, которые в первую очередь определялись постепенным ослаблением воздействия на снижение уровня глюкозы по мере снижения уровня рСКФ. Учитывая, что прием иНГЛТ2 показан для снижения уровня глюкозы, это, по-видимому, оправдывает более низкие дозы при более низких уровнях рСКФ. Поскольку в настоящее время иНГЛТ2 показаны в качестве органопротективных препаратов независимо от их гипогликемического эффекта, ожидается, что аннотации к препаратам изменятся. FDA уже изменило аннотацию к канаглифлозину, а Канада – к эмпаглифлозину и канаглифлозину, чтобы отразить данные исследований, в которых участвовали пациенты с рСКФ >30 мл/мин на $1,73$ м².

Практический совет 4.2.4: Разумно временно отменить иНГЛТ2 во время длительного голодания, хирургических вмешательств или серьезных заболеваний (когда пациенты могут подвергаться большому риску развития кетоза).

Для пациентов с СД2 существует небольшой, но все же повышенный риск эугликемического диабетического кетоацидоза при приеме иНГЛТ2 (более подробную информацию см. в разделе Вред Рекомендации 4.2.1).

Практический совет 4.2.5: если пациент подвержен риску гиповолемии, рассмотрите возможность уменьшения дозировки тиазидовых или

петлевых диуретиков перед началом лечения иНГЛТ2, проинформируйте пациентов о симптомах гиповолемии и снижения артериального давления, а также проследите за волемическим статусом после начала применения препарата.

Ингибиторы НГЛТ2 вызывают начальный натрийурез и, соответственно, снижение веса. Это определяет одно из преимуществ этих препаратов, а именно устойчивое снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Однако существуют теоретические опасения по поводу развития гиповолемии и ОПП, особенно у пациентов, одновременно принимающих диуретики или с тенденцией к гипогидратации. Несмотря на эти теоретические опасения клинические исследования показали, что частота ОПП при использовании иНГЛТ2 ниже, чем в группе плацебо [237]. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при начале приема иНГЛТ2 у пациентов с неустойчивым волемическим статусом и высоким риском ОПП. Для таких пациентов может быть целесообразным снижение дозы диуретиков, следует также организовать наблюдение за степенью гидратации. Пожилым людям особенно рекомендуется поддерживать достаточную степень гидратации.

Практический совет 4.2.6: С началом лечения иНГЛТ может произойти обратимое снижение рСКФ и, как правило, это не является показанием к прекращению терапии.

Наиболее значимые РКИ продемонстрировали обратимое снижение рСКФ у пациентов, получавших иНГЛТ [304]. Однако иНГЛТ обеспечивают нефропротекцию и уменьшают альбуминурию, замедляют ее прогрессирование до тяжелой и уменьшают риск нарастания почечной недостаточности,

потребности в заместительной почечной терапии или почечной смерти. Объединенные результаты 4 крупных РКИ, в которых были опубликованы данные о почечных исходах, продемонстрировали, что риск ОПП при лечении иНГЛТ низкий [237], поэтому небольшое начальное снижение рСКФ не диктует необходимости прекращения лечения иНГЛТ.

Практический совет 4.2.7: после начала приема иНГЛТ разумно продолжать лечение ими, даже если рСКФ падает ниже 30 мл/мин на 1,73 м², за исключением случаев, когда такое лечение непереносимо для пациентов или начата заместительная почечная терапия.

Когда рСКФ пациента падает ниже минимального уровня, предлагаемого для начала приема препаратов, и, если имеются иНГЛТ, более подходящие для нового уровня рСКФ, можно назначить более подходящие иНГЛТ (Рисунок 25). Например, для пациента, принимавшего эмпаглифлозин, у которого наблюдается устойчивое снижение рСКФ до 40 мл/мин на 1,73 м², не связанное с приемом иНГЛТ, можно рассмотреть возможность замены эмпаглифлозина на канаглифлозин. Готовящиеся к публикации данные DAPA-CKD и EMPA-KIDNEY, включающие пациентов с исходной рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м², могут подтвердить возможность применения этих препаратов при более низкой СКФ. Следует отметить, что в европейской аннотации было рекомендовано прекратить прием дапаглифлозина, если рСКФ устойчиво ниже 45 мл/мин [305].

Практический совет 4.2.8: Применение иНГЛТ не было должным образом изучено у реципиентов почечного трансплантата, которым эти препараты могут быть полезны, но которые вследствие проводимой иммуносупрессии потенциально подвержены повышенному риску инфекций; поэтому рекомендация использовать иНГЛТ не относится к реципиентам почечного трансплантата (см. Рекомендацию 4.2.1).

Рекомендации по проведению исследований

- Проведенные исследования были сосредоточены на долгосрочной (>5 лет) безопасности и эффективности лечения иНГЛТ у среди пациентов с СД2 и ХБП. Необходимы данные о еще более долгосрочной безопасности и постмаркетинговое наблюдение.
- Необходимы доказательства, подтверждающие клинические данные о благоприятном воздействии на сердечно-сосудистые исходы среди пациентов с СД2 и ХБП, но без диагностированных ССЗ/сердечной недостаточности (т.е. больше данных о популяции, для которой осуществляется первичная профилактика).

- Необходимы исследования, посвященные кардиопротекторным и ренопротекторным эффектам лечения иНГЛТ у пациентов с СД1.
- Необходимы исследования, направленные на установление безопасности и клинических преимуществ иНГЛТ для пациентов с СД2 и ХБП С4-С5 стадии.
- Необходимы исследования, направленные на установление безопасности и клинических преимуществ иНГЛТ для пациентов с СД2 после трансплантации почки, подверженных высокому риску потери трансплантата и инфекций.
- Необходимы исследования, направленные на изучение безопасности и эффективности иНГЛТ у пациентов с ХБП и СД2 в анамнезе, которые в настоящее время поддерживают HbA1c на уровне <6,5%.
- Необходимы исследования, направленные на изучение безопасности и пользы иНГЛТ для пациентов с ХБП без протеинурии.
- Необходим анализ экономической эффективности стратегии приоритетного выбора иНГЛТ по сравнению с другими препаратами для лечения диабета у пациентов с СД2 и ХБП, с сопоставлением преимуществ для сердечно-сосудистой системы и почек, стоимости лекарств и потенциальных побочных эффектов.
- Необходимо дальнейшее изучение того, аналогичны ли преимущества для сердечно-сосудистой системы и почек у всех препаратов иНГЛТ («класс-эффект») или существуют уникальные различия для отдельных препаратов иНГЛТ (например, эртуглифлозина).
- Необходимо изучение, будет ли наблюдаться одинаковое снижение риска при оптимальном контроле артериального давления и использованием многофакторного подхода к лечению (т.е. насколько польза для почек в исследовании CREDENCE объясняется более низким артериальным давлением?).
- Необходима дальнейшая работа по решению вопроса о том, как лучше реализовать эти алгоритмы лечения в клинической практике и как улучшить доступность и распространение препаратов в странах с ограниченными ресурсами.

4.3 Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)

ГПП-1 представляет собой инкретиновый гормон, секретлируемый кишечником после приема глюкозы или других пищевых питательных веществ и стимулирующий глюкозозависимое высвобождение инсулина из островковых клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также замедляет опорожнение желудка и уменьшает центральную стимуляцию аппетита, способствуя потере веса. У пациентов с СД2 действие инкретина снижено или отсутствует.

Было показано, что препараты АР ГПП-1 длительного действия, стимулирующие этот путь, существенно улучшают контроль уровня глюкозы и HbA1c в крови, способствуют снижению веса и артериального давления. Что еще более важно – было показано, что некоторые препараты АР ГПП-1 снижают CHCCS у пациентов с СД2 со стойким повышением HbA1c >7,0%, относящимся к группе высокого сердечно-сосудистого риска [306-309]. Кроме того, было показано, что эти же препараты АР ГПП-1 оказывают благоприятное воздействие на почки со значительным снижением альбуминурии и вероятным сохранением рСКФ [306, 308, 309].

Рекомендация 4.3.1: пациентам с СД2 и ХБП, которые не достигли индивидуальных целевых показателей гликемии несмотря на применение метформина и иНГЛТ, или тем, кто не может принимать эти препараты, мы рекомендуем препараты АР ГПП-1 длительного действия (1В).

В данной рекомендации придается большее значение пользе для сердечно-сосудистой системы и почек от лечения препаратами АР ГПП-1 длительного действия у пациентов с СД2 и ХБП и меньшее значение – стоимости и побочным эффектам этого класса препаратов.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Ниже приведены данные о сердечно-сосудистых и почечных исходах и кардиометаболических преимуществах.

Сердечно-сосудистые исходы. В настоящее время опубликовано 6 крупных РКИ, посвященных изучению сердечно-сосудистых исходов при инъекционном АР ГПП-1 [306-316] и еще одно исследование перорального АР ГПП-1 (Рисунок 26) [317]. Из них 4 исследования «Эффект лираглутида и его действие при диабете: оценка результатов сердечно-сосудистых исходов» [LEADER] [313], «Исследование по оценке сердечно-сосудистых и других отдаленных результатов лечения семаглутидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» [SUSTAIN-6] [308], «Влияние альбиглутида при добавлении к стандартной глюкоз-снижающей терапии на основные сердечно-сосудистые события у пациентов с сахарным диабетом 2I типа» [HARMONY] [318], и «Исследование сердечно-сосудистых событий при еженедельном использовании инкретина при сахарном диабете» [REWIND] [306] подтвердили преимущества всех 4 инъекционных форм АР ГПП-1 для сердечно-сосудистой системы со значительным снижением CHCCS для лираглутида, семаглутида, альбиглутида и дулаглутида соответственно. Было показано, что другие препараты (ликсисенатид, эксенатид и пероральный семаглутид) безопасны для сердечно-сосудистой системы, но незначительно снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование LEADER (оценка лираглутида) включало 9340 человек с СД2 и HbA1c $\geq 7\%$ с высоким сердечно-сосудистым риском, определяемым как диагностированное ССЗ, ХБП С3 стадии или выше, возраст ≥ 60 лет или ерзезный фактор риска ССЗ [313]. Следует отметить, что в исследовании LEADER также вошли 220 пациентов с рСКФ 15-30 мл/мин на 1,73 м². В исследовании LEADER сравнивали лираглутид один раз в сутки с плацебо, медиана длительности наблюдения составила 3,8 лет для первичного исхода CHCCS: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Применение лираглутида обеспечивало снижение CHCCS на 13% (ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,78-0,97).

В исследовании LEADER снижение риска первичного комбинированного исхода CHCCS было даже более значительным у пациентов с ХБП С3а стадии и выше (рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м²) по сравнению с пациентами с рСКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,57-0,85 против ОР: 0,94; 95% ДИ: 0,83-1,07 соответственно, Р-взаимодействие = 0,01) [319]. Это преимущество отмечалось и для каждого отдельного сердечно-сосудистого исхода. Примечательно, что лираглутид (по сравнению с плацебо) обеспечил впечатляющее снижение нефатального инсульта на 49% с ОР: 0,51 (95% ДИ: 0,33-0,80) для рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² по сравнению с ОР: 1,07 (95% ДИ: 0,84-1,37) для рСКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м². Хотя анализ подгрупп следует рассматривать с осторожностью, эти результаты свидетельствуют о том, что эффективность у пациентов с ХБП, по крайней мере так же высока, как и у пациентов без ХБП.

В исследовании SUSTAIN-6 (оценка инъекционного семаглутида) было включено 3297 пациентов с СД2 и HbA1c $\geq 7\%$ с ССЗ, ХБП С3 стадии или выше, или в возрасте ≥ 60 лет с по крайней мере одним серьезным фактором риска ССЗ [308]. В общей сложности 83% участников имели ССЗ, ХБП или и то и другое, причем у 10,7% была только ХБП, а у 13,4% – ХБП и ССЗ. В исследовании SUSTAIN-6 было обнаружено, что прием семаглутида один раз в неделю снижает частоту первичного комбинированного исхода CHCCS на 26% по сравнению с плацебо (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,58-0,95). При анализе подгрупп не было обнаружено признаков гетерогенности эффектов в подгруппе ХБП с одинаковым снижением CHCCS у пациентов с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² и с рСКФ ≥ 30 мл/мин на 1,73 м² (Р-взаимодействие = 0,98), и одинаковое снижение у пациентов с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² и с рСКФ ≥ 60 мл/мин на 1,73 м² (Р-взаимодействие = 0,37).

В исследовании HARMONY (оценка альбиглутида) участвовало 9463 пациента с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском с HbA1c $\geq 7\%$ [307]. Следует отметить, что рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м² была критерием исключения. В исследовании

	ELIXA ^{311,316}	LEADER ^{309,313}	SUSTAIN-6 ³⁰⁸	EXSCAL ^{310,314}	HARMONY ³⁰⁷	REWIND ^{306,315}	PIONEER 6 ³¹⁷	AWARD-7 ³¹²
Препарат	Ликсисенатид	Лираглутид	Семаглутид	Эксенатид	Альбиглютид	Дулаглутид	Семаглутид (пероральный)	Дулаглутид
Общее количество участников	6068	9340	3297	14,752	9463	9901	3183	577
% с ССЗ	100%	81,3%	83%	73%	100%	31,5%	84,7%	Не сообщается
Критерий рСКФ для включения в исследование (мл/мин на 1,73 м²)	≥30 мл/мин на 1,73 м ²	Большинство из них имели рСКФ ≥30, но включены 220 пациентов с рСКФ от 15 до 30	Не сообщается	≥30	≥30	≥15	≥30 (однако 0,9% имели рСКФ <30)	Не сообщается
Средняя рСКФ при включении в исследование (мл/мин на 1,73 м²)	76	80	~75	76	79	76,9	74 ± 21	38
% с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м²	23	20,7 с рСКФ от 30 до 59 мл/мин на 1,73 м ² , 2,4 с рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м ²	28,5	22,9	Не сообщается	22,2	26,9	100 с ХБП С3а-С4 стадии
АКС	19% с микроальбуминурией и 7% с тяжелой альбуминурией	Не сообщается	Не сообщается	3,5% с тяжелой альбуминурией	Не сообщается	7,9% с тяжелой альбуминурией	Не сообщается	44% с тяжелой альбуминурией
Период наблюдения	25 мес	3,8 лет	2,1 лет	3,2 лет	1,6 лет	5,4 лет	15,9 мес	52 нед
Определение СС исходов	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт или госпитализация с нестабильной стенокардией	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт	Н.Д.
Результаты оценки СС исходов	ОР 1,02 (0,89-1,17)	ОР 0,87 (0,78-0,97)	ОР 0,74 (0,58-0,95)	ОР 0,91 (0,83-1,00)	ОР 0,78 (0,68-0,90)	ОР 0,88 (0,79-0,99)	ОР 0,79 (0,57-1,11)	Н.Д.
Почечный исход (вторичные конечные точки)	Впервые возникшая тяжелая альбуминурия и удвоение СКр	Впервые возникшая стойкая тяжелая альбуминурия, стойкое удвоение уровня СКр, тХПН или смерти из-за болезни почек	Стойкая тяжелая альбуминурия, стойкое удвоение уровня СКр, КлКр <45 мл/мин или потребность в ЗПТ	Два композитных почечных исхода: (1) снижение рСКФ на 40%, ЗПТ или почечная смерть (2) снижение рСКФ на 40%, ЗПТ, почечная смерть или тяжелая альбуминурия	Не сообщается	Вновь возникшая тяжелая альбуминурия АКС >33,9 мг/ммоль (339 мг/г), устойчивое снижение рСКФ на 30% от исходного уровня, или применение ЗПТ	Не сообщается	рСКФ, АКС
Результаты оценки почечного исхода	Впервые возникшая тяжелая альбуминурия: скорректированное ОР 0,81 (0,66-0,99), P = 0,04; Удвоение СКр: скорректированное ОР 1,16 (0,74-1,83), P = 0,51	ОР 0,78 (0,67-0,92)	ОР 0,64 (0,46-0,88)	Снижение рСКФ на 40%, ЗПТ или почечная смерть, скорректированное ОР 0,87 (0,73-1,04), P = 0,13; Снижение рСКФ на 40%, ЗПТ, почечная смерть или тяжелая альбуминурия: скорректированное ОР 0,85 (0,74-0,98), P = 0,03	Не сообщается	Аналогично для рСКФ ≥60 по сравнению с <60 мл/мин на 1,73 м ² , отсутствие альбуминурии по сравнению с альбуминурией, отсутствие иАПФ/БРА по сравнению с иАПФ/БРА	Не сообщается	рСКФ значительно не снижалась (0,7 мл/мин на 1,73 м ²) при приеме дулаглутида 1,5 мг или дулаглутида 0,75 мг, тогда как рСКФ снижалась на -3,3 мл/мин на 1,73 м ² при применении инсулина гларгина

Рисунок 26 | Исследования сердечно-сосудистых и почечных исходов при применении АР ГПП-1. АКС, альбумин-креатининовое соотношение; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; БРА, блокатор рецептора ангиотензина II; ЗПТ, заместительная почечная терапия; иАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИМ, инфаркт миокарда; КлКр, клиренс креатинина; Н.Д., нет данных; ОР, отношение рисков; С, категория скорости клубочковой фильтрации; СКр, сывороточный креатинин; СС, сердечно-сосудистые; ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин на 1,73 м²); тХПН, терминальная почечная недостаточность.

HARMONY было обнаружено, что альбиглутид (при приеме один раз в неделю) снижал частоту первичного исхода СНССС (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или инсульт) на 22% по сравнению с плацебо в общей когорте (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,68-0,90) при медиане продолжительности наблюдения 1,6 года в общей когорте. Не было выявлено значительной гетерогенности эффективности лечения для первичного сердечно-сосудистого исхода в подгруппах пациентов с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м², ≥60-90 мл/мин на 1,73 м² и ≥90 мл/мин на 1,73 м² (Р-взаимодействие = 0,19). В настоящее время альбиглутид недоступен на рынке, поэтому этот вариант не подходит для пациентов в реальной практике.

Исследование REWIND (оценка дулаглутида) включало 9901 взрослого пациента с СД2 и НbA1c на ≤9,5% (без нижнего предела и среднего уровня НbA1c 7,2%) [306]. Критерием исключения являлась рСКФ <15 мл/мин на 1,73 м². В исследовании REWIND была включена небольшая часть пациентов с диагностированными ССЗ (31,5%); таким образом, это в основном исследование, посвященное первичной профилактике. В исследовании REWIND также участвовало значительное число больных с ХБП. При медиане наблюдения 5,4 года первичный исход СНССС (композитная конечная точка из нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти от ССЗ) отмечен на 12% реже при приеме дулаглутида один раз в неделю по сравнению с плацебо (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,79-0,99). Снижение первичного сердечно-сосудистого исхода было аналогичным у пациентов с ССЗ в анамнезе и не страдавших ССЗ (Р-взаимодействие = 0,97).

Напротив, исследования «Влияние ликсисенатида при остром коронарном синдроме» (ELIXA; ликсисенатид) [311] и «Исследование влияния эксенатида на снижение частоты сердечно-сосудистых событий» (EXSCEL; эксенатид) [310, 314] не показали благоприятного воздействия АР ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему, но и не выявили увеличения вреда, подтвердив их сердечно-сосудистую безопасность. Различия в результатах исследований ELIXA и EXSCEL по сравнению с более благоприятными результатами, полученными в исследованиях LEADER, SUSTAIN, HARMONY и REWIND, могут быть обусловлены различиями в молекулярных структурах АР ГПП-1, периодах полужизни и составах препаратов, а также в дизайне исследований или изучаемых популяциях пациентов. Например, в исследовании ELIXA было много случаев прерывания лечения и выбывания из исследования.

Наконец, в исследовании «Пептидные инновации для раннего лечения диабета» (PIONEER 6) изучалась сердечно-сосудистая безопасность перорального АР ГПП-1 (перорального семаглутида) [317]. В исследовании приняли участие 3183 пациента

с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, ХБП или в возрасте >50 лет с серьезным фактором риска ССЗ. Критерием исключения являлась рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м². Было обнаружено, что пероральный семаглутид не уступает плацебо по первичным исходам СНССС. Кроме того, не было выявлено никакой разницы в первичном исходе для пациентов с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² по сравнению с рСКФ ≥60 мл/мин на 1,73 м² (Р-взаимодействие = 0,80), а ОР для первичного исхода составило 0,74 (95% ДИ: 0,41-1,33) для пациентов с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м².

В метаанализе 2019 года 7 исследований, ГПП-1 РА (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND и PIONEER 6), в котором участвовало в общей сложности 56004 пациента, проведен суммарный анализ данных о сердечно-сосудистых и почечных исходах в общей популяции больных сахарным диабетом, в том числе у пациентов с ХБП [320]. По сравнению с плацебо лечение АР ГПП-1 приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,81-0,96), инсульта (ОР: 0,84; 95% ДИ: 0,76-0,93), инфаркта миокарда (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,84-1,00), смертности от всех причин (ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,83-0,95) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР: 0,91; 95% ДИ: 0,83-0,99). Следует отметить, что это первый случай, когда было продемонстрировано снижение количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности для препаратов класса АР ГПП-1, хотя это снижение и не таким значительным, как при лечении ИНГЛТ.

Почечные исходы. В исследовании LEADER также изучалось влияние лираглутида по сравнению с плацебо на заранее определенный вторичный композитный почечный исход (впервые выявленная тяжелая альбуминурия, удвоение сывороточного креатинина, тХПН или почечная смерть) [313]. Лираглутид привел к значительному снижению этого композитного почечного исхода на 22% (ОР: 0,78; 95% ДИ: 0,67-0,92), главным образом за счет снижения впервые выявленной тяжелой альбуминурии (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,60-0,91). Не было обнаружено разницы между лираглутидом и плацебо в отношении сывороточного креатинина или тХПН; в исследовании было зарегистрировано несколько случаев смерти от почечной недостаточности.

В исследовании SUSTAIN-6 также наблюдалось снижение частоты случаев вновь выявленной или прогрессирующей нефропатии при приеме семаглутида по сравнению с плацебо (ОР: 0,64; 95% ДИ: 0,46-0,88) [308]. Этот композитный почечный исход включал персистирующую тяжелую альбуминурию, стойкое удвоение сывороточного креатинина, клиренс креатинина <45 мл/мин или необходимость заместительной почечной терапии.

В исследовании REWIND также изучалось влияние дулаглутида на ХБП как компонента вторичного

микрососудистого исхода [315]. Наблюдалось снижение композитного почечного исхода (определяемого как вновь выявленная тяжелая альбуминурия – АКС >33,9 мг/ммоль [339 мг/г], устойчивое снижение рСКФ на 30% от исходного уровня или использование заместительной почечной терапии) на 15% на терапии дулаглутидом по сравнению с плацебо (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,77-0,93). Как и в других исследованиях AP ГПП-1, наиболее убедительно были доказаны преимущества в отношении новых случаев тяжелой альбуминурии (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,68-0,87). Примечательно, что в *апостериорных* исследовательских анализах пороги снижения рСКФ на 40% и 50% были снижены до 30% и 46% соответственно. Как обычно, результаты исследований следует интерпретировать с достаточной осторожностью и рассматривать в основном как гипотезы. В исследовании REWIND серьезных побочных эффектов со стороны заболеваний почек не было. Среди 9901 участника 22,2% имели рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м² на момент включения в исследование, а 7,9% имели тяжелую альбуминурию. Преимущества в отношении композитного почечного исхода были одинаковыми у пациентов с рСКФ ≥60 мл/мин на 1,73 м² и <60 мл/мин на 1,73 м² (Р-взаимодействие = 0,65), а также среди подгрупп, выделенных по исходному уровню альбуминурии и применению иАПФ или БРА. Следует отметить, что эффекты снижения уровня HbA1c и артериального давления объясняли соответственно 26% и 15% случаев благоприятного воздействия на почки, оказываемого дулаглутидом. Следовательно, не все случаи благоприятного воздействия AP ГПП-1 объясняются снижением факторов риска ХБП.

Еще одним важным исследованием, которое подтверждает потенциальные преимущества для почек и подчеркивает безопасность AP ГПП-1 для контроля гликемии у пациентов с ХБП, было исследование «Оценка еженедельного применения LY2189265 (дулаглутид) при диабете 7 (AWARD-7)», в котором сравнивали дулаглутид и инсулин гларгин у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХБП [312]. Хотя первичным исходом в исследовании были показатели гликемии, почечные исходы (рСКФ и АКС) были заранее определенными вторичными исходами. В исследовании AWARD-7 были включены пациенты с ХБП С3а-С4 стадии (средняя рСКФ 38 мл/мин на 1,73 м²), которые получали иАПФ или БРА; было обнаружено, что дулаглутид обеспечивал значительно меньшее снижение рСКФ в течение 52 недель (в среднем: -3,3 мл/мин на 1,73 м² по сравнению с -0,7 мл/мин на 1,73 м²) как при более низкой (0,75 мг еженедельно) так и при более высокой (1,5 мг еженедельно) дозе, чем инсулин гларгин. Благоприятное воздействие на рСКФ было наиболее очевидным в подгруппе с тяжелой альбуминурией (среднее значение: -5,5 мл/мин на 1,73 м² против -0,7 мл/мин на 1,73 м² и -0,5 мл/мин на 1,73 м² в те-

чение 52 недель) при использовании более низких и более высоких доз дулаглутида соответственно. Преимущества были достигнуты при одинаковом снижении уровня HbA1c (в среднем на 1%) и сопоставимых уровнях артериального давления в группах дулаглутида и инсулина гларгин. Примечательно, что частота появления симптомов гипогликемии была вдвое ниже при применении дулаглутида по сравнению с инсулином гларгин. Хотя предполагалось, что частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта будет выше, был подтвержден общий профиль безопасности дулаглутида при среднетяжелой и тяжелой ХБП. По итогам исследования дулаглутид получил одобрение FDA для контроля гликемии при СД2 с низкой рСКФ (15 мл/мин на 1,73 м²).

Как уже упоминалось выше, в 2019 году был проведен метаанализ 7 исследований, посвященных сердечно-сосудистым исходам при применении AP ГПП-1 (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND и PIONEER 6) [320]. По сравнению с плацебо лечение AP ГПП-1 снижает риск композитного почечного исхода с широким диапазоном (возникновение тяжелой альбуминурии, снижение рСКФ или повышение сывороточного креатинина, прогрессирование до тХПН или смерть от почечных причин; ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,78-0,89) в общей популяции больных сахарным диабетом, включая пациентов с ХБП. В исследуемых группах пациентов, отобранных по сердечно-сосудистому риску, почечные исходы определялись в значительной степени снижением альбуминурии. За исключением подгрупп с тяжелой альбуминурией, влияние AP ГПП-1 на почечные конечные точки значимым (ОР: 0,87; 95% ДИ: 0,73-1,03) [320].

Одним из основных ограничений является то, что не сообщалось о результатах клинических исследований с участием популяции, выбранной на основании ХБП, или в которых почечные исходы были бы первичными (как это было сделано в исследовании CREDENCE для канаглифлозина [242]). Необходимо клиническое исследование AP ГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом и ХБП с первичным почечным исходом. Примечательно, что такие данные должны быть получены в связи с продолжающимся исследованием «Влияние семаглутида по сравнению с плацебо на прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек (FLOW) (NCT03819153), которое позволит оценить, оказывает ли инъекционный семаглутид благоприятное влияние на почки у пациентов с СД2 и рСКФ 25-50 мл/мин на 1,73 м² или тяжелой альбуминурией на фоне стандартной терапии иАПФ или БРА.

Кардиометаболические преимущества. Благоприятное влияние AP ГПП-1 на факторы риска (например, снижение уровня глюкозы, артериального давления и веса) может способствовать благоприятным исхо-

дам ССЗ и ХБП при сравнении с плацебо или инсулинотерапией. АР ГПП-1 являются более сильными сахароснижающими препаратами по сравнению с иНГЛТ в популяции пациентов с ХБП и сильнее влияют на снижение веса.

Вред. Большинство препаратов АР ГПП-1 вводится подкожно. Некоторые пациенты могут не захотеть получать инъекционные лекарственные средства. В настоящее время существует один одобренный FDA пероральный препарат АР ГПП-1 (семаглутид).

Побочные эффекты АР ГПП-1 могут препятствовать применению АР ГПП-1 у некоторых пациентов. Существует риск развития неблагоприятных желудочно-кишечных симптомов (тошнота, рвота и диарея). Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта зависят от дозы и могут варьировать в зависимости от лекарственной формы АР ГПП-1 [321]. Могут также наблюдаться реакции в месте инъекции и увеличение частоты сердечных сокращений, кроме того следует избегать применения АР ГПП-1 у пациентов с риском развития С-клеточных (медулярных) опухолей щитовидной железы и с острым панкреатитом в анамнезе.

Для эксенатида и ликсисенатида требуется коррекция дозы при низкой рСКФ. Учитывая, что испытания ELIXA [311] и EXSCEL [310, 322] не доказали какого-либо благоприятного воздействия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему, приоритетным будет использование одного из других доступных АР ГПП-1, которые продемонстрировали благоприятное воздействие и на ССЗ и на ХБП (например, лираглутид, семаглутид и дулаглутид). Однако влияние АР ГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы и ХБП, по-видимому, не полностью опосредовано воздействием на факторы риска. Лечение АР ГПП-1 может использоваться для предотвращения повреждения органов-мишеней (сердца и почек), а также для коррекции гипергликемии. При начале лечения АР ГПП-1 необходимо учитывать действие других сахароснижающих препаратов, особенно тех, которые вызывают гипогликемию, в таких случаях может потребоваться их замена. Следует отметить, что в наиболее крупном метаанализе, проведенном на сегодняшний день, и объединяющем 7 исследованиями АР ГПП-1 с участием 56004 пациентов, не было отмечено повышенного риска тяжелой гипогликемии, панкреатита или рака поджелудочной железы [320].

Хотя АР ГПП-1 и иНГЛТ в одинаковой степени снижают частоту СНССС, АР ГПП-1 могут быть предпочтительными при АСССЗ; вместе с тем в настоящее время имеются убедительные доказательства, что иНГЛТ снижают частоту развития сердечной недостаточности и прогрессирования ХБП. Для пациентов с СД2, ХБП и рСКФ ≥ 30 мл/мин на $1,73$ м² препараты иНГЛТ в сочетании с метформином предпочтительнее АР ГПП-1 в качестве первичных сахароснижающих и органопротектив-

ных препаратов. Однако в свете вышеупомянутого благоприятного влияния АР ГПП-1 на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2, АР ГПП-1 являются отличным дополнением для пациентов, которые не достигли целевых показателей гликемии, или альтернативой для пациентов, неспособных переносить метформин и/или иНГЛТ.

Препараты АР ГПП-1 противопоказаны пациентам с такими редкими заболеваниями как медулярный рак щитовидной железы в анамнезе или множественная эндокринная неоплазия 2 (МЭН-2), а также пациентам с острым панкреатитом в анамнезе. Таким образом, общие данные по безопасности лираглутида, семаглутида, альбиглутида и дулаглутида, полученные в клинических испытаниях LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY, REWIND и AWARD-7, являются удовлетворительными, а благоприятное воздействие для сердечно-сосудистой системы и почек является существенным.

Качество доказательств. Общее качество доказательств было оценено как среднее. Данная рекомендация основана на надлежащим образом проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ АР ГПП-1, в которых участвовали пациенты с ХБП [306-314, 317-319], метаанализе 7 таких РКИ, объединяющем данные по эффективности сердечно-сосудистых и почечных исходов [320], а также обновленных данных Кокрэйновского систематического обзора 2018 года и метаанализе [292] данных о пациентах с диабетом и ХБП, проведенном группой по анализу доказательств (Дополнительная таблица S20 [306, 307, 310, 312, 314, 316, 318, 322-327]).

Из этих данных следует, что существуют доказательства среднего качества, свидетельствующие о том, что АР ГПП-1 снижает СНССС у пациентов с СД2. Качество доказательств было понижено до среднего из-за несоответствия данных, с I^2 , равным 59%.

Кроме того, по-видимому, существует благоприятное воздействие на композитные почечные исходы в широком диапазоне, в значительной степени основанное на снижении тяжелой альбуминурии, однако имеется меньше доказательств, подтверждающих благоприятное воздействие на более твердые почечные исходы. Обновленный Кокрэйновский обзор выявил меньше данных по композитным почечным исходам у пациентов с ХБП и неотчетливые преимущества у пациентов с ХБП С3а-С5 стадии (Дополнительная таблица S20 [306, 307, 310, 312, 314, 316, 318, 322-327]). На сегодняшний день также не опубликованы результаты специального исследования с первичной конечной точкой почечных исходов, хотя в текущем исследовании FLOW (NCT03819153) будет рассмотрен вопрос о том, может ли АР ГПП-1 замедлить прогрессирование ХБП при СД2.

- **Дизайн исследований:** К настоящему времени проведено несколько РКИ с достаточным количеством участников, в которых оценивалось влияние АР ГПП-1 на клинически значимые сердечно-сосу-

дистые исходы. Исходы ХБП рассматривались либо как заранее предопределенные вторичные исходы, либо как поисковые исходы. Как обсуждалось выше, систематический обзор и метаанализ РКИ подтвердили доказательства благоприятного воздействия на основные сердечно-сосудистые исходы, а также комбинированные почечные исходы в широком диапазоне, в значительной степени основанные на снижении альбуминурии [320].

- **Риск систематической ошибки:** риск систематической ошибки не высок, поскольку 7 крупных РКИ продемонстрировали хорошее сокрытие распределения и надлежащее заслепление с полным учетом всех пациентов и исходов. В вышеупомянутом метаанализе 7 РКИ АР ГПП-1 авторы обнаружили, что все исследования были высокого качества и соответствовали критериям низкого риска систематической ошибки, который был оценен с помощью Кокрейновского инструмента [320]. Однако в обновленном Кокрейновском обзоре высказывались опасения по поводу неполных данных об таком исходе как смертность от всех причин из-за коэффициента выбывания участников из исследования.
- **Согласованность доказательств:** согласованность доказательств от средней до высокой во всех исследованиях. При анализе пациентов с ХБП наблюдалась гетерогенность первичного сердечно-сосудистого исхода (3-балльная СНССС), но не наблюдалось гетерогенности вторичных исходов, включая почечные исходы в подгруппах, определенных в зависимости от исходного уровня рСКФ и АКС.
- **Косвенность:** В РКИ непосредственно сравнивалось влияние АР ГПП-1 по сравнению с плацебо, при этом другие потенциальные искажающие клинические переменные, как правило, надлежащим образом распределялись между группой лечения и контрольной группой. Одно исследование было посвящено активному препарату сравнения с сопоставимым контролем гликемии и артериального давления между группами, получавшими АР ГПП-1 и инсулин.
- **Точность:** для критических и важных результатов точность хорошего уровня, поскольку в проведенных исследованиях участвовало большое количество пациентов с приемлемой частотой событий и, следовательно, небольшими доверительными интервалами.
- **Публикационное смещение:** все опубликованные РКИ были зарегистрированы на сайте clinicaltrials.gov. Однако большинство исследований финансировались на коммерческой основе.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что все или почти все хорошо информированные пациенты с СД2 и ХБП, которые не могут принимать иНГЛТ из-за непереносимости

или противопоказаний, предпочитают принимать АР ГПП-1 благодаря преимуществам для сердечно-сосудистой системы, ассоциированным с этим классом лекарств. Пациенты с АСССЗ в анамнезе или с высоким риском развития АСССЗ, нуждающиеся в дальнейшем контроле гликемии, могут быть особенно склонны выбирать АР ГПП-1. Напротив, пациенты, которые испытывают тяжелые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта или не могут вводить инъекционные лекарства или те, для кого АР ГПП-1 слишком дороги или недоступны, будут менее склонны выбирать эти препараты.

Использование ресурсов и другие затраты. Хотя некоторые модели показали, что использование АР ГПП-1 является экономически эффективной стратегией среди пациентов с СД2 [328, 329], стоимость этих препаратов препятствует их применению у многих пациентов, заставляя их отдавать предпочтение другим более дешевыми пероральными препаратами (особенно сульфаниламочевине), которые, к сожалению, не имеют такого же уровня доказательств в отношении пользы для сердечно-сосудистой системы и почек. Во многих случаях получение предварительных разрешений от страховых компаний на прием АР ГПП-1 оборачивается чрезмерной нагрузкой на медицинских работников и пациентов. Даже при наличии страхового покрытия многие пациенты по-прежнему должны доплачивать значительные суммы денег.

Доступность лекарств также варьирует в зависимости от страны и региона. Таким образом, при принятии решения о лечении необходимо учитывать предпочтения пациента, доступность лекарств в той или иной стране и их стоимость. В конечном счете, пациентам возможно придется выбирать между стоимостью этих лекарств и ожидаемой от них пользой, а некоторые пациенты могут оказаться не в состоянии позволить себе приобретать эти препараты.

Аспекты применения/внедрения. Для пациентов с СД2 и ХБП рабочая группа рекомендует следующие приоритетные меры: модификацию образа жизни и метформин и иНГЛТ в качестве первичных сахароснижающих препаратов для соответствующих категорий пациентов. Для пациентов, которые не могут принимать или переносить эти препараты, или если требуется дополнительный контроль гликемии, в данном руководстве рекомендуется отдавать предпочтение АР ГПП-1 перед другими сахароснижающими препаратами, учитывая их доказанную пользу для сердечно-сосудистой системы и потенциальную пользу для почек (Рисунок 18). Этот подход согласуется с рекомендациями других профессиональных обществ, включая АКК [296], АДА [301, 330] и ЕОК/ЕАСД [297].

Пациенты с СД2 и ХБП выигрывали от терапии АР ГПП-1 по данным РКИ. В анализе подгрупп, проведенном в исследованиях с применением АР ГПП-1 у пациентов с СД2 и ХБП, польза для

сердечно-сосудистой системы была устойчивой для всех пациентов, независимо от возраста, пола и расы/этнической принадлежности. Таким образом, данная рекомендация справедлива для всех пациентов; однако для уточнения эффективности и потенциального вреда необходимы долгосрочное наблюдение и дальнейший сбор данных о реальной практике.

Данная рекомендация применима к реципиентам почечного трансплантата, поскольку не имеется доказательств, указывающих на иные исходы в этой популяции. И напротив, существует меньше данных о безопасности для пациентов с ХБП С5 стадии или находящихся на заместительной почечной терапии, поэтому в этих группах следует проявлять осторожность [331]. Эти препараты могут усугублять желудочно-кишечные симптомы у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, или у пациентов с уремией или неадекватным диализом, а также у пациентов, страдающих кахексией или пациентов с нарушенным питанием.

Практический совет 4.3.1: при выборе АР ГПП-1 следует отдавать предпочтение препаратам с подтвержденным положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему.

Учитывая, что исследования ELIXA (ликсисенатид) [311] и EXSCEL (эксенатид) [310, 314] не доказали какого-либо воздействия этих препаратов на сердечно-сосудистую систему и что альбиглутид в настоящее время недоступен, при принятии решения о добавлении АР ГПП-1 приоритет был отдан тем препаратам ГПП-1 РА, которые продемонстрировали положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему и почки (т.е., лираглутид, семаглутид [инъекционный] и дулаглутид). Кроме того, польза для сердечно-сосудистой системы не была продемонстрирована для перорального семаглутида, поскольку исследование PIONEER 6 [317] проводилось только для оценки его не меньшей (а не большей) эффективности.

Пациенты с СД2 и ХБП представляют собой гетерогенную группу пациентов, и лечение гипергликемии является комплексным. В рамках совместного принятия решений алгоритмы лечения должны быть адаптированы для отдельных пациентов с учетом индивидуальных приоритетов и предпочтений пациента, доступности лечения и стоимости.

Практический совет 4.3.2: чтобы свести к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, начните с низкой дозы АР ГПП-1 и постепенно увеличивайте ее (Рисунок 27).

Практический совет 4.3.3: АР ГПП-1 не следует применять в комбинации с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 и АР ГПП-1 не следует применять совместно. Учитывая, что АР ГПП-1, как было показано, оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, можно рассмотреть возможность прекращения приема препарата глиптина (ДПП-4), чтобы дать возможность вместо этого начать лечение АР ГПП-1.

Практический совет 4.3.4: при монотерапии АР ГПП-1 риск развития гипогликемии, как правило, низкий, но он повышается, если АР ГПП-1 используется одновременно с другими лекарственными препаратами, такими как сульфаниламочевина или инсулин. Возможно, потребуется уменьшение дозы сульфаниламочевины и/или инсулина.

АР ГПП-1 предпочтительнее, чем другие классы препаратов, которые имеют меньше доказательств, подтверждающих снижение сердечно-сосудистых или почечных событий (например, ингибиторы ДПП-4, тиазолидиндионы, сульфаниламочевина, инсулин и акарбоза). Препараты АР ГПП-1 сами по себе не вызывают гипогликемии, но они могут увеличить риск гипогликемии, вызванной сульфаниламочеви-

	Дозировка	Коррекция для ХБП
Дулаглутид	0,75 мг и 1,5 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Использовать при рСКФ >15 мл/мин на 1,73 м ²
Эксенатид	10 мкг два раза в сутки	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Эксенатид пролонгированного действия	2 мг один раз в неделю	Использовать при КлКр >30 мл/мин
Лираглутид	0,6 мг, 1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Ликсисенатид	10 мкг и 20 мкг один раз в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (инъекционный)	0,5 мг и 1 мг один раз в неделю	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП
Семаглутид (пероральный)	3 мг, 7 мг или 14 мг в сутки	Не требуется коррекция дозы Ограниченные данные при тяжелой ХБП

Рисунок 27 | Дозирование доступных АР ГПП-1 и изменение дозировок при ХБП. ХБП, хроническая болезнь почек; КлКр, клиренс креатинина; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; АР ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

ной или инсулином при их одновременном применении. Поэтому, как и в случае с иНГЛТ (Раздел 4.2), целесообразно отменить сульфонилмочевину или инсулин или уменьшить их дозы в начале приема АР ГПП-1, если комбинация препаратов может привести к недопустимому риску гипогликемии.

Рекомендации по проведению исследований

- В будущих исследованиях АР ГПП-1 следует рассматривать оценку почечных исходов в качестве первичных, поскольку в предыдущих исследованиях почечные исходы рассматривались только как вторичные исходы или в рамках исследовательского анализа.
- Будущие данные должны подтвердить клинические доказательства о сердечно-сосудистых исходах и пользе АР ГПП-1 для почек у пациентов с СД2 в популяции, включающей больных только с ХБП, поскольку в предыдущих исследованиях рассматривались лишь подгруппы пациентов с ХБП, включенные в основные исследования.
- Будущие исследования должны быть сосредоточены на долгосрочной (>5 лет) безопасности и эффективности применения АР ГПП-1 у пациентов с СД2 и ХБП. Необходимы более полные данные о безопасности при большей продолжительности наблюдения и постмаркетинговое наблюдение.
- Будущие исследования должны подтвердить безопасность и клиническую пользу АР ГПП-1 для пациентов с СД2 и тяжелой ХБП, в том числе находящихся на диализе, по которым имеется ограниченный объем данных, и предоставить больше данных о ХБП С4 стадии.
- Будущие исследования должны подтвердить безопасность и клиническую пользу АР ГПП-1 для пациентов с СД2 и трансплантированной почкой.
- Будущие исследования должны изучить, какие биомаркеры подходят для оценки клинических преимуществ АР ГПП-1 (например, HbA1c, масса тела, артериальное давление, альбуминурия и т.д.).
- Хотя исследование REWIND дало обнадеживающие результаты о положительном влиянии препаратов АР ГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы среди пациентов с СД2 и ХБП без диагностированных ССЗ (т.е. в популяции для которой речь идет исключительно о первичной профилактике), для подтверждения их действия нужны большие популяции и больше данных исследований, поскольку большинство проведенных исследований были сосредоточены на вторичной профилактике.
- Будущие исследования должны быть сосредоточены на кардиопротективных и нефропротективных преимуществах АР ГПП-1, а также безопасности их применения у пациентов с СД1.
- В будущих исследованиях следует изучить, существуют ли проблемы безопасности и эффективности АР ГПП-1 у пациентов с СД2 и ХБП в анамнезе, которые в настоящее время контролируют HbA1c на уровне <6,5%. Например, есть ли польза от применения АР ГПП-1 у пациентов с ХБП и высоким риске развития АСССЗ, у которых в настоящее время наблюдается эугликемия?
- В будущих исследованиях следует сообщить об экономической эффективности стратегии, в которой приоритетным является добавление АР ГПП-1, а не других антигликемических препаратов в качестве вторичного фармакологического средства после метформина и иНГЛТ у пациентов с СД2 и ХБП. При этом необходимо сопоставлять пользу для сердечно-сосудистой системы и почек со стоимостью лекарств и возможностью возникновения побочных эффектов.
- В будущих исследованиях необходимо дополнительно изучить, увеличивается ли польза для сердечно-сосудистой системы и почек при комбинации АР ГПП-1 с иНГЛТ.
- Дальнейшая работа должна быть посвящена внедрению этих алгоритмов лечения в клиническую практику и вопросам о том, как улучшить доступность препаратов и их применение в условиях ограниченных ресурсов.

Глава 5: Подходы к ведению пациентов с диабетом и ХБП

5.1 Образовательные программы по самоконтролю

Рекомендация 5.1.1: мы рекомендуем внедрить структурированную образовательную программу по самоконтролю для оказания помощи больным с диабетом и ХБП (Рисунок 28) (1С).

В данной рекомендации придается большее значение потенциальным преимуществам структурированных образовательных программ для больных диабетом и ХБП, особенно если они реализуются в соответствии с моделью оказания помощи при хронических заболеваниях (см. раздел 5.2: Командный подход к интегрированной помощи). В данной рекомендации также придается относительно большое значение потенциальным возможностям таких программ обеспечить оказание научно обоснованной медицинской помощи. В данной рекомендации придается относительно меньшее значение отсутствию высококачественных доказательств, подтверждающих клинически значимые преимущества таких программ, особенно у больных диабетом и ХБП.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Программы обучения самоконтролю при диабете основаны на теориях обучения и изменения поведения, адаптированы к потребностям человека и учитывают этнические, культурные, когнитивные и географические факторы, а также грамотность [332]. Основная цель программ самоконтроля состоит в том, чтобы расширить возможности и позволить людям развивать свои знания и навыки в области самоконтроля для снижения риска отдаленных микрососудистых и макрососудистых осложнений, тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза. Программы по само-

контролю при диабете также направлены на улучшение самочувствия пациентов, повышение качества жизни и достижение удовлетворенности лечением [332].

В систематическом обзоре (21 исследование, 26 публикаций, 2833 участника) суммированы потенциальные преимущества групповых образовательных программ по самоконтролю при диабете у больных СД2 и показано, что такие программы приводят к снижению массы тела и улучшению клинических (HbA1c, глюкоза натощак) и психологических и социальных исходов (понимание своего диабета, уверенность в себе, навыки самоконтроля, удовлетворенность пациентов) [333]. Наилучший подход разработан с учетом индивидуальных предпочтений и стилей обучения [332].

Лечение диабета подразумевает помощь в осуществлении различных аспектов модификации образа жизни, включая лечебное питание, физическую активность, снижение веса, консультирование по вопросам отказа от курения и психологическую поддержку. Обучение самоконтролю и поддержка являются фундаментальными аспектами лечения диабета. Программы по самоконтролю при диабете, предоставляемые при постановке диагноза, могут способствовать приверженности к лечению, здоровому питанию, физической активности и психологическому благополучию, а также повышению уверенности в себе. Наилучшие результаты достигаются в программах с теоретически обоснованным и структурированным учебным планом, продолжительностью общения с пациентом более 10 часов, и применением подхода, ориентированного на пациента. Хотя онлайн-программы могут способствовать обучению, на сегодняшний день существует мало доказательств их эффективности при использовании одних только онлайн технологий [334].

Основные цели:

Улучшение знаний, убеждений и навыков, связанных с диабетом
Улучшение самоконтроля и самомотивации
Поощрение принятия и поддержания здорового образа жизни
Уменьшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний
Повышение вовлеченности в медикаментозное лечение, мониторинг уровня глюкозы и скрининг осложнений
Снижение рисков с целью предотвращения (или более эффективного лечения) осложнений диабета
Повышение эмоционального и психологического благополучия, удовлетворенности лечением и качества жизни

Рисунок 28 | Ключевые задачи эффективных образовательных программ по самоконтролю при диабете. Воспроизведено из: *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 6, Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations, 130–142, Copyright © 2018, with permission from Elsevier [332].

Не ожидается и не предполагается какой-либо вред для пациентов, если программы «Самоконтроля при диабете и поддержки обучения» (DSMES) будут осуществляться в соответствии с научно обоснованными рекомендациями. Если же программы по самоконтролю не проводятся на структурированной и контролируемой основе, существует риск их неэффективности с низким соотношением выгод и затрат. Но в любом случае никакого вреда от обучения самоконтролю не ожидается.

Основные аспекты обучения самоконтролю, рекомендованные Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании, можно изложить следующим образом:

- Научная обоснованность;
- Индивидуализированное обучение с учетом потребностей человека, включая язык и культуру;
- Структурированный, теоретически обоснованный письменный учебный план с вспомогательными материалами;
- Обученные и компетентные лица (преподаватели), которые гарантируют качество;
- Групповые или индивидуальные занятия;
- Соответствие потребностям местного населения;
- Поддержка пациентов и их семей в развитии установок, убеждений, знаний и навыков самостоятельного контроля диабета;
- Основное содержание; т.е. патофизиология диабета и варианты лечения; использование лекарств; мониторинг, профилактика, выявление и лечение острых и хронических осложнений; здоровое решение психологических проблем и вопросов; решение проблем и принятие мер в особых случаях (например, поездки, голодание);
- Доступность для пациентов в критические моменты (т.е. при постановке диагноза, ежегодно, при возникновении осложнений и при изменениях в лечении);
- Мониторинг прогресса пациента, включая состояние здоровья, качество жизни; а также
- Программа обеспечения качества.

Качество доказательств. В целом качество доказательств было низким, поскольку о многих критических и важных исходах не сообщалось, а суррогатные исходы демонстрировали низкое качество доказательств.

Систематический обзор доказательств включал РКИ, в которых основное внимание уделялось образовательным программам для пациентов с диабетом и ХБП, направленных на предотвращение прогрессирования ХБП, улучшения контроля диабета и повышения качества жизни. Было найдено два РКИ, в которых сравнивались программы обучения самоконтролю (консультации по вопросам питания) с многофакторным подходом к ведению пациентов с сахарным диабетом и ХБП (Дополнительная таблица S21 [335-337]). Сообщалось только о суррогат-

ных исходах, а качество доказательств было оценено как низкое из-за очень высокого риска систематической ошибки (отсутствие заслепления специалистов по оценке исходов, большое число пациентов, потерянных из наблюдения). Кроме того, в ходе обзора доказательств было найдено одно РКИ, в котором сравнивалась программа обучения самоконтролю в сочетании со стандартным лечением и только стандартное лечение (Дополнительная таблица S22 [337, 338]). Это исследование обеспечило лишь низкое качество доказательств в отношении уверенности пациентов в себе, поскольку имелись существенные ограничения исследования, такие как недостаточная генерация рандомизационной последовательности и отсутствие заслепления персонала и участников исследования.

Опубликованный в 2018 году систематический обзор РКИ, посвященных мерам по поддержке самоконтроля у больных ХБП [339], был оценен как высококачественный обзор в соответствии с инструментом критической оценки систематического обзора AMSTAR 2 [340]. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований выявили среднее качество доказательств в отношении таких исходов, как формирование самоконтроля и приверженности к приему лекарственных препаратов (Дополнительная таблица S23; Рисунки 29 и 30). Качество доказательств было снижено в отношении формирования самоконтроля из-за гетерогенности ($I^2 = 63\%$), а в отношении приверженности к приему лекарственных препаратов – из-за основанности на методике самоотчета (косвенность). Качество доказательств других суррогатных исходов, таких как артериальное давление и HbA1c, было снижено до низкого из-за отсутствия заслепления персонала исследования, участников и специалистов по оценке исходов, а также отсутствия сокрытия распределения.

Кроме того, другие исследования по поддержке самоконтроля у пациентов с ХБП, выявленные рабочей группой, были наблюдательными исследованиями и демонстрировали систематическую ошибку дизайна [341], а в одном случае это было небольшое РКИ [342] с множеством ограничений и, следовательно, качество доказательств было низким.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа пришла к выводу, что разнообразные программы обучения самоконтролю позволяют принимать обоснованные решения и осуществлять поддержку. К ним относятся программы самоконтроля, основанные на индивидуальном, групповом или цифровом обучении. Кроме того, рабочая группа пришла к выводу, что пациенты будут ценить доступность программ и их реализацию на родном языке, с учетом местных систем здравоохранения, а также ценностей, предпочтений и культурного контекста лиц с диабетом и ХБП. Это сильная рекомендация, поскольку рабочая группа сочла, что все или почти все хорошо информированные пациенты выберут

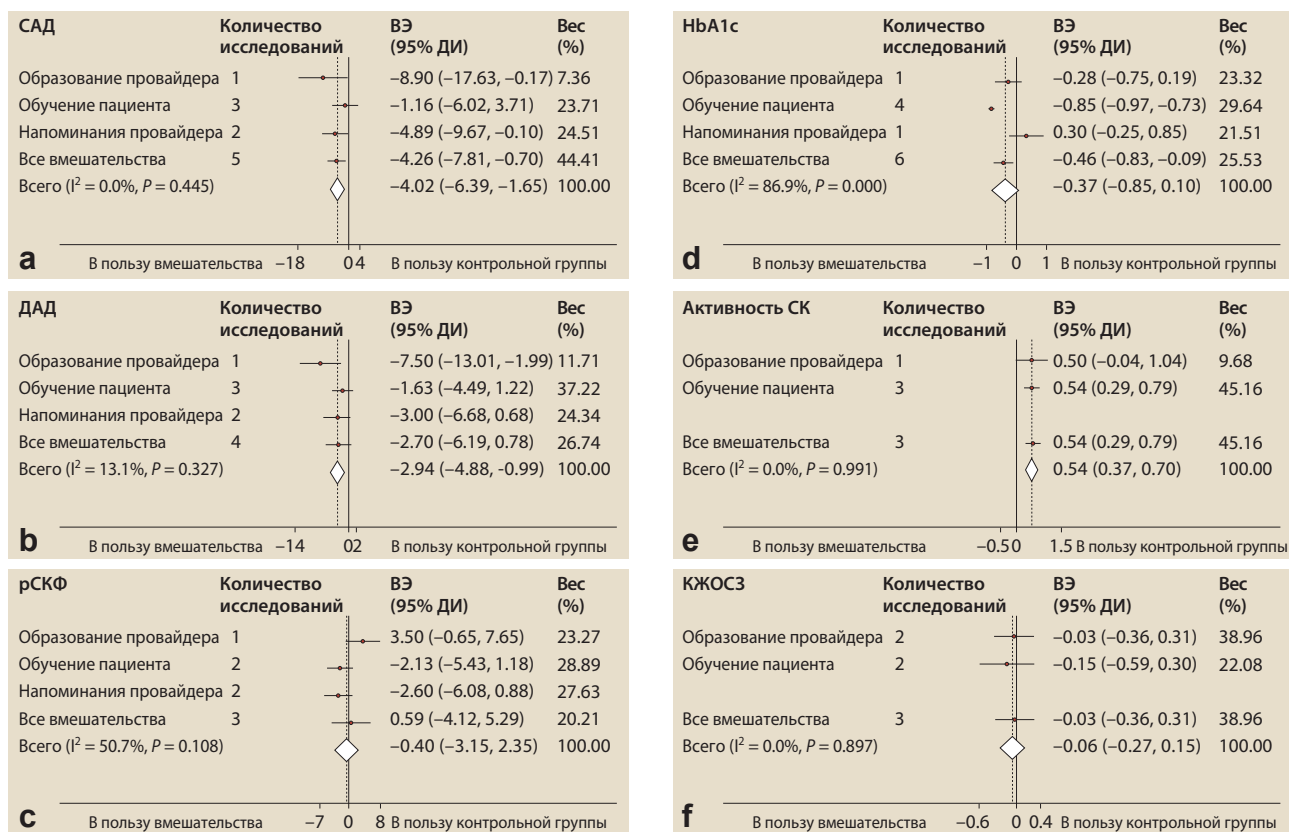


Рисунок 29 | Метаанализ, показывающий влияние различных аспектов вмешательства на: (а) САД, (б) ДАД, (с) рСКФ, (d) HbA1c (e) активность СК и (f) КЖОСЗ. ВЭ, величина эффекта; ДАД, диастолическое артериальное давление; ДИ, доверительный интервал; КЖОСЗ, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД, систолическое артериальное давление; СК, самоконтроль; HbA1c, гликированный гемоглобин. Воспроизведено: Zimbudzi E, Lo C, Misso ML, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7:84 [339]. Copyright © принадлежит авторам. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

самоконтроль в качестве основного фактора любой модели оказания помощи при хронических заболеваниях. В данной рекомендации придается большее значение потенциальным преимуществам структурированных образовательных программ для больных диабетом и ХБП, особенно если они реализуются в соответствии с моделью оказания помощи при хронических заболеваниях (см. раздел 5.2: Командный подход к интегрированной помощи). В данной рекомендации также придается относительно большее значение потенциальным возможностям таких программ обеспечить оказание научно обоснованной медицинской помощи. В данной рекомендации придается относительно меньшее значение отсутствию высококачественных доказательств, подтверждающих клинически значимые преимущества таких программ, особенно у больных диабетом и ХБП.

Использование ресурсов и другие затраты. Программы обучения самоконтролю при диабете могут различаться по интенсивности, способу проведения, охвату, эффективности и рентабельности. В недавнем систематическом обзоре 8 РКИ был сделан вывод о том, что снижение клинических факторов риска благодаря программам обучения самокон-

тролю, вероятно, будет экономически эффективным в долгосрочной перспективе [339]. Другой обзор 22 исследований показал, что программы обучения самоконтролю являются экономически эффективными или превосходят стандартные методы лечения. Обзор также показал, что применение телемедицины в реализации программ потенциально не является экономически эффективным [343]. Еще один обзор 26 исследований, посвященный экономической эффективности обучения самоконтролю при СА1 и СА2, показал, что более половины методов самоконтроля были ассоциированы с сокращением издержек, экономической эффективностью, снижением затрат или положительным инвестиционным доходом [344].

Аспекты применения/внедрения. Органы здравоохранения должны иметь подготовленный персонал для реализации программ обучения самоконтролю для больных диабетом и ХБП. Имеется очень мало данных о конкретных программах самоконтроля для больных с разной степенью тяжести ХБП и для представителей различных этнических меньшинств. Органы здравоохранения должны знать об этих ограничениях и рассмотреть возможность разработки

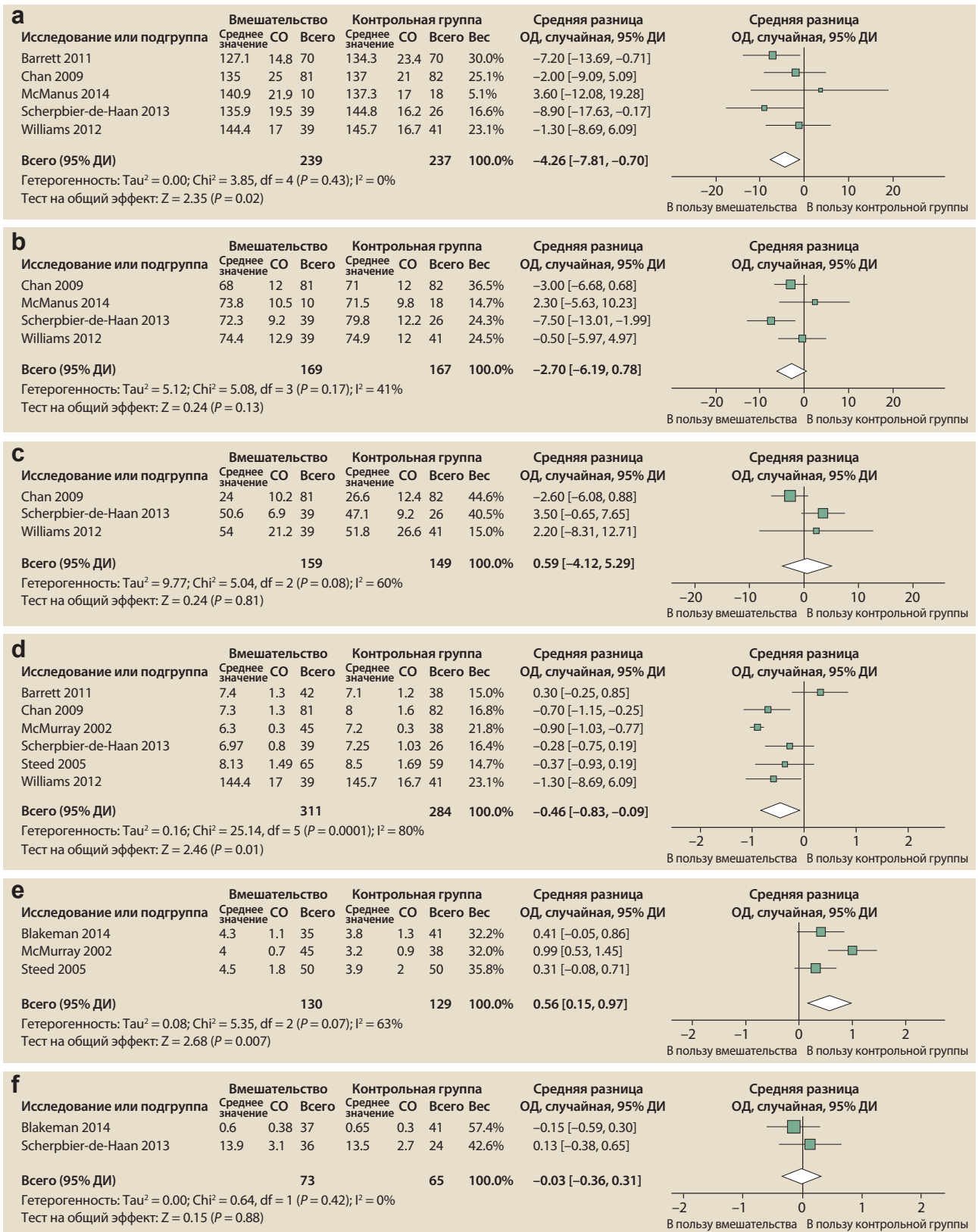


Рисунок 30 | Диаграммы, показывающие исходы у больных диабетом и ХБП, проходящих программы обучения самоконтролю. (a) САД, (b) ДАД, (c) рСКФ, (d) HbA1c (%), (e) активность СК и (f) КЖОСЗ. ДАД, диастолическое артериальное давление; ДИ, доверительный интервал; КЖОСЗ, качество жизни, обусловленное состоянием здоровья; ОД, обратная дисперсия; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД, систолическое артериальное давление; СК, самоконтроль; CO, стандартное отклонение; ХБП, хроническая болезнь почек, HbA1c, гликированный гемоглобин. Воспроизведено: Zimbudzi E, Lo C, Misso ML, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7:84 [339]. Copyright © принадлежит авторам. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

и оценки программ, адаптированных к их местному населению. Для формирования программ обучения самоконтролю было предложено несколько определений. ADA определяет обучение самоконтролю при диабете как непрерывный процесс распространения знаний, навыков и умений, необходимых для самопомощи при диабете, включая личностно-ориентированный подход и совместное принятие решений [204]. NICE определяет формирование навыков самоконтроля как научно обоснованную структурированную учебную программу, определяющую конкретные цели и задачи, поставленные квалифицированными преподавателями [332]. NICE также рекомендует гарантировать качество программ и проводить их проверку независимыми экспертами на соответствие критериям [345, 346]. NICE рекомендует, чтобы мультидисциплинарная команда, включающая по крайней мере одного подготовленного или аккредитованного практикующего специалиста, такого как медсестра диабетологического профиля или сертифицированный диетолог, проводила эту программу индивидуально или в группах, оказывая поддержку по телефону или через веб-платформы. NICE рекомендует при постановке диагноза предлагать больным обучение самоконтролю при диабете с регулярными поддерживающими занятиями [346].

Обоснование

По мнению рабочей группы, программы обучения самоконтролю при диабете должны быть индивидуализированы и адаптированы к меняющимся биомедицинским и психосоциальным потребностям больных СД1 или СД2. Обучение самоконтролю при диабете может проводиться разными медработниками в различных форматах, таких как индивидуальное обучение, групповые занятия или телемедицина.

Практический совет 5.1.1: Органы здравоохранения должны рассмотреть возможность внедрения структурированной программы по самоконтролю для больных диабетом и ХБП с учетом местных условий, культуры и наличия ресурсов.

Программы обучения самоконтролю при диабете должны быть индивидуализированы и адаптированы к меняющимся биомедицинским и психосоциальным потребностям больных диабетом. На глобальном уровне существуют серьезные пробелы в реализации программ обучения самоконтролю, и многие из них не соответствуют критериям, установленным для программ по самоконтролю, таким как наличие научно обоснованной структурированной учебной программы, осуществляемой квалифицированными преподавателями, а также обеспечение качества такой программы. Программы по самоконтролю при диабете могут осуществляться очно, индивидуально или в группах, или через технологические платформы

различными медработниками в зависимости от их наличия в конкретной системе здравоохранения.

Рекомендации по исследованиям

- Отсутствуют специальные программы обучения самоконтролю, доказавшие свою эффективность и рентабельность для больных ХБП. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности этих программ в многонациональных группах населения.
- Большинство оценок относились к краткосрочным программам, а будущие исследования должны включать оценку долгосрочных программ по самоконтролю.
- Следует искать и оценивать новые методы реализации программ по самоконтролю, в том числе с использованием технологий и индивидуальных или групповых взаимодействий.
- Освоение программ по самоконтролю недостаточно, даже если они доступны в всеобщей системе здравоохранения, такой как в Великобритании [347, 348]. Следовательно, дальнейшие исследования должны касаться методов вовлечения в программы и долгосрочного следования им.
- Будущие оценки программ по самоконтролю должны включать оценку продолжительности, частоты общения, методов осуществления и сохранения.
- Среди представителей многих этнических меньшинств диабет и связанные с ним осложнения более распространены (например, у мигрантов из Южной Азии и латиноамериканского населения в США). Программы обучения самоконтролю часто не приспособлены к культурным особенностям меньшинств, однако учитывающие культурные особенности программы могут быть эффективными, особенно если они осуществляются при поддержке сообщества [342]. Учитывая эти выводы, каковы ключевые элементы успешной программы, ориентированной на конкретные этнические группы или меньшинства?

5.2 Командный подход к интегрированной помощи

Рекомендация 5.2.1: Мы предлагаем органам, определяющим политику здравоохранения, и руководителям учреждений внедрить командный подход к оказанию интегрированной помощи, ориентированный на оценку рисков и расширение прав и возможностей пациентов для оказания всесторонней помощи больным диабетом и ХБП (2B).

В данной рекомендации придается относительно большее значение потенциальным преимуществам мультидисциплинарной интегрированной помощи больным сахарным диабетом и ХБП для улучшения исходов, самоконтроля и коммуникации между пациентами и поставщиками

медицинских услуг (Рисунок 31). В данной рекомендации придается относительно меньшее значение проблемам, связанным с оказанием такой помощи в различных клинических условиях, требующих наличия системной поддержки и изменения политики. В данной рекомендации также придается относительно меньшее значение отсутствию высококачественных доказательств, демонстрирующих, что такая помощь улучшает клинически значимые исходы именно у больных с диабетом и ХБП.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Фенотип лиц, страдающих диабетом и ХБП характеризуется множеством факторов риска и осложнений. Из-за нарушения функции почек такие пациенты подвержены также высокому риску развития гипогликемии и побочных реакций на лекарственные препараты. Многочисленные факторы образа жизни, особенно диета и физические упражнения, а также психосоциальные факторы могут влиять на поведение, включая несоблюдение режима лечения, и приводить к неблагоприятным исходам [4, 352-354]. Все эти клинические проблемы требуют изменений в оказании помощи,

направленных в первую очередь на стратификацию риска, сортировку по приоритету оказания помощи, расширение возможностей пациентов и поддержку своевременного принятия решений. Учитывая большое число пациентов и сравнительно небольшое число медицинских работников, а также зачастую скрытый характер факторов риска и осложнений, существует веское основание для максимального использования знаний, навыков и опыта врачей и немедицинского персонала (см. Практический совет 5.2.1), а также для применения командного и комплексного подхода к ведению таких пациентов, при этом особое внимание следует уделять регулярной оценке и контролю многочисленных факторов риска и самоконтролю для защиты функции почек и снижения риска осложнений [350, 355].

Систематические обзоры и метаанализы подтверждают преимущества многокомпонентной комплексной помощи, ориентированной на системы здравоохранения, пациентов и поставщиков медицинских услуг для снижения множественных кардиометаболических факторов риска при СД2 [332, 356, 357]. Метаанализ 181 исследования, которые были по-

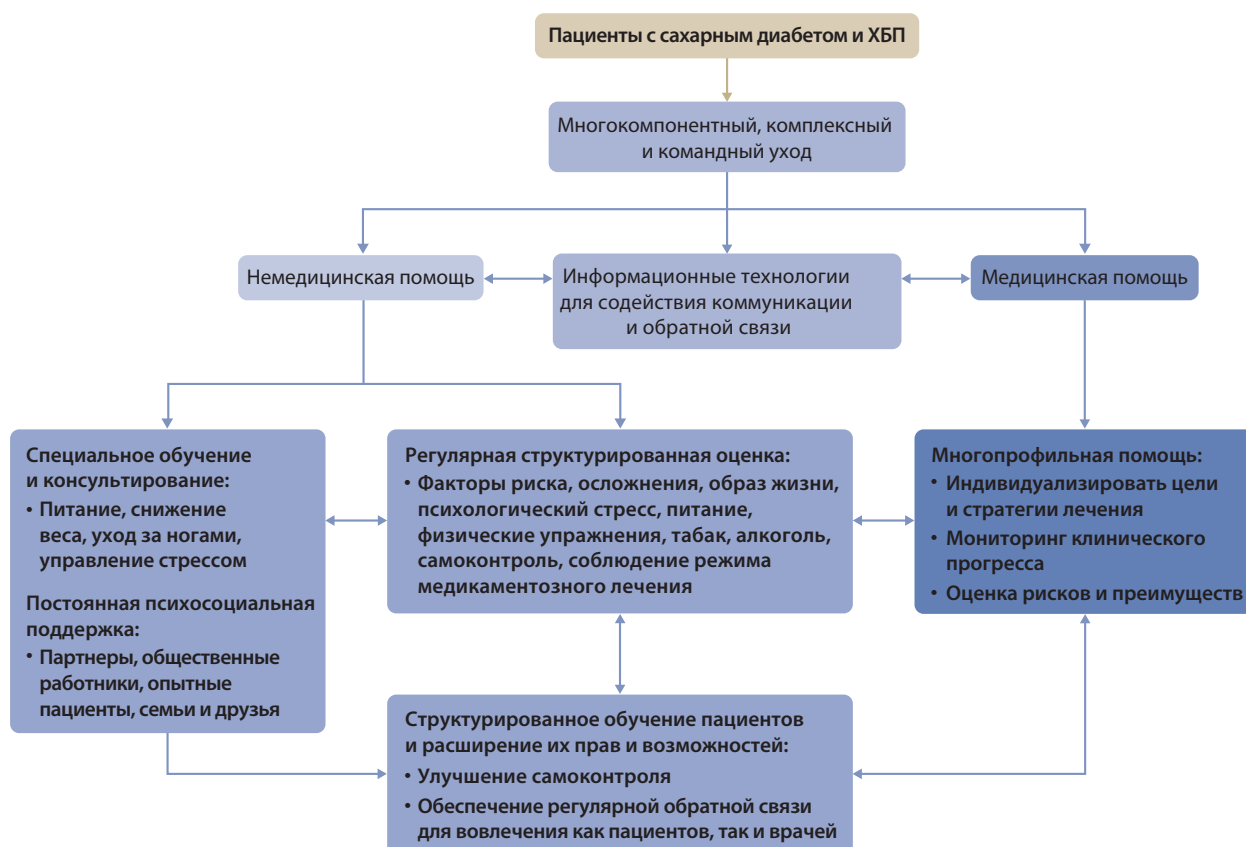


Рисунок 31 | Комплексный подход к лечению больных сахарным диабетом и ХБП для улучшения исходов, самоконтроля и коммуникации между пациентами и поставщиками медицинских услуг [301,349-351]. Схематическая диаграмма, показывающая использование медицинского и немедицинского персонала для проведения регулярных оценок с помощью информационных технологий с целью облегчения индивидуализированного лечения и самоконтроля пациентов с постоянной поддержкой в целях раннего выявления, мониторинга и лечения факторов риска и осложнений на ранней стадии для сокращения числа госпитализаций, множественных заболеваний и преждевременной смерти. ХБП, хроническая болезнь почек.

священы изучению различных стратегий повышения качества, показал, что обучение пациентов самоконтролю, перераспределение задач и использование технологий или немедицинского персонала для содействия коммуникации между пациентами и поставщиками медицинских услуг имели наибольший размер эффекта, особенно в странах с ограниченными ресурсами. В 12 из этих исследований в качестве исхода рассматривалась гипогликемия, причем в 9 исследованиях не было выявлено различий между группами; 2 исследования показали снижение частоты гипогликемии в группах вмешательства, а в одном исследовании было обнаружено увеличение числа нетяжелых гипогликемических событий в группе вмешательства, хотя частота их была очень низкой, и не было случаев тяжелой гипогликемии [356].

Качество доказательств. Общее качество доказательств было оценено как среднее из-за косвенности, поскольку доказательства опирались на исследования, проведенные в общей популяции больных диабетом. Группа по анализу доказательств провела систематический обзор РКИ, в которых сравнивались различные модели ведения больных сахарным диабетом и ХБП. РКИ, в которых сравнивалась мультидисциплинарная многокомпонентная комплексная помощь под руководством специалистов, направленная на достижение одновременно нескольких целей, и стандартная медицинская помощь, продемонстрировали среднее качество доказательств для критических исходов, включая тХПН, уровень систолического артериального давления и уровень HbA1c (Дополнительная таблица S24) [335]. Исследования, в которых сравнивалось добавление к стандартной помощи рекомендаций по физическим упражнениям и наблюдение [358], физических упражнений и диеты [358], самоконтроля, анализа медицинских препаратов, образовательных DVD-дисков (цифровых видеодисков) и дистанционного наблюдения, не выявили влияния на критические и важные исходы, оговоренные в настоящем руководстве [359].

Опубликованный систематический обзор, сравнивающий многокомпонентную комплексную помощь продолжительностью не менее 12 месяцев со стандартной помощью пациентам с сахарным диабетом, продемонстрировал среднее качество доказательств (Дополнительная таблица S25) [356]. Качество доказательств было оценено как среднее из-за косвенности, поскольку исследуемая в обзоре популяция (больные диабетом) отличалась от популяции, которой посвящены настоящие рекомендации (больные ХБП и диабетом). Тем не менее, в некоторых из исследований, включенных в этот обзор, участвовали пациенты с ХБП, причем тХПН рассматривалась в качестве показателя результатов исследования [360].

Ценности и предпочтения. По мнению рабочей группы, поставщики медицинских услуг нуждаются в оптимальной рабочей среде и системе поддержки

с соответствующей инфраструктурой, оборудованием и инструментами для оценки клинических потребностей и составления индивидуальных планов оказания помощи. Все это необходимо для того, чтобы сделать всеобщим достоянием наилучший клинический опыт и медицинские технологии [361]. Помимо медицинской помощи, пациенты с диабетом, страдающие или не страдающие ХБП, могут время от времени нуждаться в консультациях смежных медицинских работников – медсестер-инструкторов, сертифицированных диетологов, тренеров по физической подготовке, социальных работников, психологов или фармацевтов по поводу того, как справиться со своим состоянием в повседневной жизни [362]. У некоторых пациентов с СД2, особенно живущих в условиях социального неравенства или страдающих от эмоциональных расстройств, психосоциальная поддержка со стороны волонтеров [363] и патронажных медицинских работников [364] также может улучшить метаболический контроль и эмоциональное благополучие и сократить частоту госпитализаций.

По мнению рабочей группы, удовлетворение этих многочисленных потребностей пациентов с диабетом и ХБП требует разнообразных знаний, навыков и опыта, которые могут быть достигнуты только с помощью командного ведения. Эта модель оказания помощи может потребовать стартовых инвестиций, необходимых для создания потенциала, переподготовки/перераспределения персонала, перестроения рабочего процесса и интенсификации амбулаторной помощи, включая использование лекарств, что может привести к издержкам на лечение других заболеваний. Передозировка препаратов, особенно при недостаточном контроле, также может привести к таким побочным эффектам, как гипогликемия, гипотензия или неблагоприятные лекарственные взаимодействия. Учитывая множественные заболевания, связанные с диабетом, высокую стоимость лечения сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно почечной недостаточности [365], а также доказанную пользу контроля кардиометаболических факторов и факторов риска, связанных с образом жизни, для этих исходов [6, 350, 366], рабочая группа пришла к выводу, что эти стартовые инвестиции, вероятно, принесут долгосрочные выгоды.

Использование ресурсов и другие затраты. В одном из РКИ, длившемся 2 года, пациенты с СД2 и ХБП, получавшие структурированную помощь, основанную на командном подходе, с большей вероятностью достигали нескольких целевых показателей лечения по сравнению с теми, кто получал стандартную помощь. У пациентов, достигших нескольких целевых показателей лечения, риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений и смертности от всех причин снизился более чем на 50% по сравнению с пациентами с субоптимальным контролем [360]. В другом РКИ, продолжавшемся 7,8 лет, у пациентов

из группы высокого риска с СД2 и умеренной альбуминурией, получавших многофакторную помощь, основанную на командном подходе, риск сердечно-сосудистых событий снизился на 50% по сравнению с теми, кто получал стандартную помощь [9]. Эти преимущества привели к снижению частоты госпитализаций и увеличению продолжительности жизни на 7,9 года через 20 лет [6]. Обе эти модели помощи больным СД2 и ХБП, основанной на командном подходе, были ориентированы на лечение с несколькими целевыми показателями и самоконтроль, и оказались рентабельными и экономически эффективными в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи [367, 368].

Аспекты применения/внедрения. В данной рекомендации признается потенциальная ограниченность ресурсов и недостаточный потенциал для оказания помощи, основанной на командном подходе, особенно в некоторых странах с низким и средним уровнем доходов. Однако именно эти страны часто располагают наименьшими ресурсами для оказания дорогостоящей медицинской помощи при запущенных заболеваниях, а это делает профилактику путем реорганизации медицинской помощи и обучения пациентов с использованием подхода «подготовки инструкторов» важной стратегией предотвращения возникновения и прогрессирования таких осложнений, как ХБП. Но и в странах с высоким уровнем доходов системные и финансовые барьеры часто делают оказание качественной помощи при диа-

бете/почечной недостаточности субоптимальным, что означает, что директивные органы, специалисты по планированию и плательщики должны наращивать потенциал, укреплять систему здравоохранения и поощрять профилактическую помощь, чтобы обеспечить возможность предоставления научно обоснованной помощи и дополнительных услуг для достижения лучших результатов [301, 369].

Обоснование

У пациентов с диабетом и ХБП риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин в 8 выше, чем у пациентов, не страдающих диабетом и ХБП [370]. Было показано что контроль уровня глюкозы в крови, артериального давления и холестерина в крови, а также применение ингибиторов РАС и статинов снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [4]. Однако в реальной практике наблюдаются значительные пробелы в оказании помощи как в странах с низким и средним [371], так и в странах с высоким уровнем доходов [372]. Эти пробелы в оказании помощи часто возникают из-за отсутствия своевременной и персонализированной информации, необходимой для мотивации к самопомощи, применения стратегий лечения, основанных на рекомендациях, и укрепления приверженности к приему лекарственных препаратов [350, 353]. Хотя самопомощь является краеугольным камнем ведения диабета, необходимо также принимать во внима-



Рисунок 32 | Модель оказания помощи при хронических заболеваниях. Модель оказания помощи при хронических заболеваниях подчеркивает дополнительные преимущества различных компонентов на уровне системы и политики здравоохранения, поставщика услуг и пациента в улучшении клинических исходов. ХБП, хроническая болезнь почек. Воспроизведено из *BMJ Quality and Safety*, Повышение качества медицинской помощи при хронических заболеваниях, Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, et al., volume 13, 299–305, Copyright 2004 Quality and Safety in Health Care, with permission from BMJ Publishing Group Ltd [355].

ние культуру, предпочтения и ценности пациентов, чтобы индивидуализировать обучение и способствовать приверженности к лечению у больных с диабетом [332].

Организация помощи, информированные пациенты и действующие на опережение команды персонала составляют основу направленной на содействие самоконтролю и совместному принятию решений модели оказания помощи при хронических заболеваниях (Рисунок 32) [355]. Концепция модели оказания помощи при хронических заболеваниях, ориентированной на командное ведение, сбор данных и интеграцию помощи, аналогична протокольной помощи в условиях клинических исследований, в которых координация помощи, соблюдение режима лечения и мониторинг со стороны немедицинского персонала являются ключом к успешной реализации. В этих условиях структурированной помощи участники исследований часто имели значительно более низкую частоту неблагоприятных событий, чем такие же пациенты с аналогичными или более низкими профилями риска, получавшие помощь в условиях реальной практики [373, 374]. Поэтому, несмотря на относительный недостаток прямых доказательств, рабочая группа пришла к выводу, что мультидисциплинарная комплексная помощь пациентам с диабетом и ХБП представляется хорошим вложением средств для систем здравоохранения. По мнению рабочей группы, большинство хорошо информированных директивных органов предпочли

бы принять такие модели оказания помощи этой группе населения при условии потенциального наличия необходимых ресурсов.

Несмотря на потенциально важное значение этих моделей оказания помощи при хронических заболеваниях, существуют серьезные пробелы в их реализации из-за факторов, связанных с пациентами (например, мотивация, приверженность к лечению, поддержка), системами здравоохранения (например, информация, инфраструктура, потенциал) и поставщиками медицинских услуг (например, знания, навыки, стимулы). Относительная важность этих факторов часто зависит от контекста и может варьировать как между странами и внутри них, так и во времени – в зависимости от социально-экономического развития и политики предоставления медицинской помощи (один или несколько поставщиков медицинских услуг; государственные, частные или субсидируемые) и оплаты медицинских услуг (социальные или частные страховые полисы).

Практический совет 5.2.1: интегрированная медицинская помощь, основанная на командном подходе, должна осуществляться врачами и другим персоналом (например, обученными медсестрами, диетологами, фармацевтами, медицинскими и общественными работниками и экспертами-консультантами, предпочтительно со знанием вопросов, касающихся ХБП) при поддержке органов здравоохранения (Рисунок 33).



Рисунок 33 | Командный подход к интегрированной помощи, предоставляемой врачами и другим персоналом при поддержке органов, определяющих политику здравоохранения. АД, артериальное давление; AR ГПП-1, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Директивные органы, опираясь на политику здравоохранения, распределяют или перераспределяют ресурсы, чтобы способствовать формированию мультидисциплинарной команды, включающей врачей и немедицинский персонал, для оказания структурированной помощи с целью стратификации риска, выявления потребностей и индивидуализации целей и стратегий лечения. Более интенсивное взаимодействие и более тесная координация между врачами различных специальностей (например, кардиологии, эндокринологии, нефрологии, первичной медико-санитарной помощи) и другими смежными медицинскими работниками должны стать ключевым элементом этой комплексной помощи, основанной на командном подходе. Мы предполагаем, что этот подход может помочь в реализации многогранных стратегий, изложенных в настоящем руководстве, и подчеркиваем, что эти рекомендации и практические советы следует рассматривать в совокупности как ключевые компоненты общего комплексного ведения больных ХБП и диабетом. В рамках структурированной помощи, основанной на командном подходе, практикующие врачи должны определять ход оказания помощи и перестроить рабочий процесс, подкрепленный информационной системой с поддержкой принятия решений, чтобы обеспечить структурированную помощь, состоящую из следующих этапов:

- Создать реестр для проведения комплексной оценки риска, включая исследование крови/мочи и глаз/стоп каждые 12-18 месяцев в соответствии с практическими рекомендациями.
- Оценивать кардиометаболические факторы риска (например, артериальное давление, гли-

кированный гемоглобин, массу тела) каждые 2-3 месяца.

- Оценивать функцию почек (например, pСКФ и АКС) каждые 3-12 месяцев.
- Анализировать целевые показатели лечения при каждом посещении и использовать органопротекторные препараты (например, статины, ингибиторы РАС, иНГЛТ2 и АР ГПП-1, соответственно).
- Усилить самоконтроль (например, самоконтроль артериального давления, уровня глюкозы в крови, массы тела) и выявлять особые потребности при каждом посещении.
- Предоставлять консультации по питанию, физическим упражнениям и самоконтролю с постоянной поддержкой, а также вызывать в клинику пациентов, уклоняющихся от визитов. Администраторы или менеджеры должны проводить периодические проверки на системном уровне для выявления пробелов в оказании помощи и обеспечивать обратную связь с практикующими специалистами с целью повышения качества медицинской помощи.

Рекомендации по проведению исследований

- С целью предоставления информации, нужной для формирования политики здравоохранения и улучшения клинической практики финансирующим учреждениям, необходимо поддерживать исследования по внедрению и исследования в реальных условиях с оценкой соответствующей контексту комплексной помощи, основанной на командном подходе, и с учетом местных условий, культуры и ресурсов.

Методы разработки рекомендаций, биографии членов рабочей группы, раскрытие конфликта интересов и благодарности доступны в оригинальной публикации.

Список литературы

- Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: part 1, lifestyle and behavioral factors. *JAMA Cardiol.* 2019;4:1043-1044.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1082-1115.
- Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:956-965.
- Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;90:1175-1183.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633-644.
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59:2298-2307.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-393.
- Breyer MD, Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:568-588.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:870-878.
- Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1577-1578.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
- Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* 2003;63:1499-1507.
- Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;6:CD006257.
- The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normalalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.* 1997;349:1787-1792.
- Ahmad J, Shafique S, Abidi SM, et al. Effect of 5-year enalapril therapy on progression of microalbuminuria and glomerular structural changes in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60:131-138.
- Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1997;20:1576-1581.
- Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int.* 1992;41:912-919.
- Bakris GL, Slataper R, Vicknair N, et al. ACE inhibitor mediated reductions in renal size and microalbuminuria in normotensive, diabetic subjects. *J Diabetes Complications.* 1994;8:2-6.
- Bojestig M, Karlberg BE, Lindstrom T, et al. Reduction of ACE activity is insufficient to decrease microalbuminuria in normotensive patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:919-924.
- Capek M, Schnack C, Ludvik B, et al. Effects of captopril treatment versus placebo on renal function in type 2 diabetic patients with microalbuminuria: a long-term study. *Clin Investig.* 1994;72:961-966.
- Chase HP, Garg SK, Harris S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial. *Ann Ophthalmol.* 1993;25:284-289.
- Cordonnier DJ, Pinel N, Barro C, et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabiospies Group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1253-1263.
- Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care.* 1998;21:104-110.
- Garg S, Chase HP, Jackson WE, et al. Renal and retinal changes after treatment with Ramipril and pentoxifylline in subjects with IDDM. *Ann Ophthalmology-Glaucoma.* 1998;30:33-37.
- Hansen KW, Klein F, Christensen PD, et al. Effects of captopril on ambulatory blood pressure, renal and cardiac function in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 1994;20:485-493.
- Hommel E, Jensen B, Parving H. Long-term effect of captopril on kidney function in normotensive insulin dependent diabetic patients (idm) with diabetic nephropathy [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:450.
- Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2001;37:890-899.
- Katayama S, Kikkawa R, Isogai S, et al. Effect of captopril or imidapril on the progression of diabetic nephropathy in Japanese with type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled study (JAPAN-IDDM). *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;55:113-121.
- Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med.* 1995;99:497-504.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1456-1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345:851-860.
- Marre M, Leblanc H, Suarez L, et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:1448-1452.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:939-945.
- Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, et al. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ.* 1991;303:81-87.
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40-51.
- Muirhead N, Feagana BF, Mahona J, et al. The effects of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial. *Curr Ther Res.* 1999;60:650-660.
- Nankervis A, Nicholls K, Kilmartin G, et al. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism.* 1998;47:12-15.
- O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2000;23:1823-1829.
- Phillips PJ, Phillipou G, Bowen KM, et al. Diabetic microalbuminuria and cilazapril. *Am J Med.* 1993;94:585-605.
- Ravid M, Savin H, Jutrin I, et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118:577-581.

41. Romero R, Salinas I, Lucas A, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care*. 1993;16:597-600.
42. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:420-424.
43. Tong PC, Ko GT, Chan WB, et al. The efficacy and tolerability of fosinopril in Chinese type 2 diabetic patients with moderate renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:342-347.
44. Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011;54:2978-2986.
45. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2641-2650.
46. Perrin NE, Jaremko GA, Berg UB. The effects of candesartan on diabetes glomerulopathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:947-954.
47. Tan KC, Chow WS, Ai VH, et al. Effects of angiotensin II receptor antagonist on endothelial vasomotor function and urinary albumin excretion in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:71-76.
48. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3224-3231.
49. Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;110:383-391.
50. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:115-127.
51. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:128-139.
52. Overlack A. ACE inhibitor-induced cough and bronchospasm. Incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 1996;15:72-78.
53. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children). Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481>. Accessed August 14, 2020.
54. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;364:907-917.
55. Persson F, Lindhardt M, Rossing P, et al. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2016;17:1470320316652047.
56. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000;160:685-693.
57. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a *post hoc* analysis of the RENAAL trial results. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3117-3125.
58. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiovascular risks: cohort study. *BMJ*. 2017;356:j791.
59. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension*. 2012;60:444-450.
60. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991;78:128-135.
61. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med*. 1994;96:451-456.
62. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354:2443-2451.
63. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 2017;129:174-184.
64. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med*. 1998;158:26-32.
65. Ahuja TS, Freeman D Jr, Mahnken JD, et al. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol*. 2000;20:268-272.
66. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med*. 2004;351:585-592.
67. Linde C, Bakhal A, Furuland H, et al. Real-world associations of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor dose, hyperkalemia, and adverse clinical outcomes in a cohort of patients with new-onset chronic kidney disease or heart failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012655.
68. Singhanian G, Ejaz AA, McCullough PA, et al. Continuation of chronic heart failure therapies during heart failure hospitalization – a review. *Rev Cardiovasc Med*. 2019;20:111-120.
69. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97:42-61.
70. Ray K, Dorman S, Watson R. Severe hyperkalemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. *J Hum Hypertens*. 1999;13:717-720.
71. Mukete BN, Rosendorff C. Effects of low-dose thiazide diuretics on fasting plasma glucose and serum potassium: a meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:454-466.
72. Nilsson E, Gasparini A, Arnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017;245:277-284.
73. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65:1041-1046.
74. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens*. 2016;29:1130-1137.
75. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:741-751.
76. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int*. 1985;28:988-1000.
77. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:3217-3232.
78. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:151-161.
79. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:798-809.
80. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1892-1903.
81. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-2213.
82. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013;31:2094-2102.
83. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treat-

- ment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-2068.
84. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD007004.
 85. Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:50-55.
 86. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. *Am J Nephrol*. 2019;50:333-344.
 87. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1540-1550.
 88. Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1217-1226.
 89. Xia J, Wang L, Ma Z, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:475-487.
 90. Jhee JH, Joo YS, Kee YK, et al. Secondhand smoke and CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:515-522.
 91. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, et al. Smoking and adverse outcomes in patients with CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. 2016;68:371-380.
 92. Dinakar C, O'Connor GT. The health effects of electronic cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375:1372-1381.
 93. Sawicki PT, Muhlhauser I, Bender R, et al. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Intern Med*. 1996;239:345-352.
 94. Pan A, Wang Y, Talaie M, et al. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015;132:1795-1804.
 95. Formanek P, Salisbury-Afshar E, Afshar M. Helping patients with ESRD and earlier stages of CKD to quit smoking. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:255-266.
 96. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:116-128.
 97. Nakamura K, Nakagawa H, Murakami Y, et al. Smoking increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88:1144-1152.
 98. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, et al. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD008286.
 99. de Boer IH, DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:24-30.
 100. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:793-800.
 101. DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2011;365:2366-2376.
 102. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:431-437.
 103. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012;55:636-643.
 104. NGSP. Available at: <http://ngsp.org/critsumm.asp>. Accessed August 14, 2020.
 105. College of American Pathologists. Hemoglobin A1c (5 Challenge) GH5-C 2019. Northfield, IL: College of American Pathologists;2019.
 106. Freedman BI, Shihabi ZK, Andries L, et al. Relationship between assays of glycemia in diabetic subjects with advanced chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;31:375-379.
 107. Jung M, Warren B, Grams M, et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Diabetes*. 2018;10:276-285.
 108. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40:1631-1640.
 109. Neelofar K, Ahmad J. A comparative analysis of fructosamine with other risk factors for kidney dysfunction in diabetic patients with or without chronic kidney disease. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:240-244.
 110. Williams ME, Mittman N, Ma L, et al. The Glycemic Indices in Dialysis Evaluation (GIDE) study: comparative measures of glycemic control in diabetic dialysis patients. *Hemodial Int*. 2015;19:562-571.
 111. Chen HS, Wu TE, Lin HD, et al. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:867-874.
 112. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T, et al. Comparison of glycemic markers in chronic hemodialysis using continuous glucose monitoring. *Am J Nephrol*. 2018;47:21-29.
 113. Freedman BI, Shenoy RN, Planer JA, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A1c concentrations in diabetic subjects on peritoneal and hemodialysis. *Perit Dial Int*. 2010;30:72-79.
 114. Fukami K, Shibata R, Nakayama H, et al. Serum albumin-adjusted glycosylated albumin reflects glycemic excursion in diabetic patients with severe chronic kidney disease not treated with dialysis. *J Diabetes Complications*. 2015;29:913-917.
 115. Harada K, Sumida K, Yamaguchi Y, et al. Relationship between the accuracy of glycemic markers and the chronic kidney disease stage in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol*. 2014;82:107-114.
 116. Hasslacher C, Kulozik F. Effect of renal function on serum concentration of 1,5-anhydroglucitol in type 2 diabetic patients in chronic kidney disease stages I-III: a comparative study with HbA1c and glycosylated albumin. *J Diabetes*. 2016;8:712-719.
 117. Hayashi A, Takano K, Masaki T, et al. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycosylated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications*. 2016;30:1494-1499.
 118. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Influence of proteinuria on glycosylated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med*. 2011;50:23-29.
 119. Raghav A, Ahmad J, Noor S, et al. Glycosylated albumin and the risk of chronic kidney disease in subjects with Type 2 diabetes: A study in North Indian population. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12:381-385.
 120. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:25.
 121. Cho SJ, Roman G, Yeboah F, et al. The road to advanced glycation end products: a mechanistic perspective. *Curr Med Chem*. 2007;14:1653-1671.
 122. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, et al. Measurement of HbA(1C) in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2013;418:73-76.
 123. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, et al. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *PediatrInt*. 1999;41:357-362.
 124. American Diabetes Association. 6. glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S61-S70.
 125. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, et al. Comparison of glycosylated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int*. 2008;73:1062-1068.
 - 125a. Zelnick LR, Batacchi ZO, Dinghe A, et al. Continuous glucose monitoring and use of alternative markers to assess glycemia in chronic kidney disease. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc20-0915>. Accessed September 2, 2020.
 126. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-1603.

127. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41:2275-2280.
128. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:S12-S154.
129. Steno Study Group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Steno study group. Lancet*. 1982;1:121-124.
130. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. 1995;47:1703-1720.
131. Ciavarella A, Vannini P, Flammini M, et al. Effect of long-term near-normoglycemia on the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab*. 1985;11:3-8.
132. Dahl-Jorgensen K. Near-normoglycemia and late diabetic complications. The Oslo Study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1987;284:1-38.
133. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1969-1977.
134. DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
135. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1986;2:1300-1304.
136. Reichard P, Britz A, Cars I, et al. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand*. 1988;224:115-122.
137. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-865.
138. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and riskof complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837-853.
139. Abaira C, Emanuele N, Colwell J, et al. Glycemic control and complications in type II diabetes. Design of a feasibility trial. VA CS Group (CSDM). *Diabetes Care*. 1992;15:1560-1571.
140. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559.
141. Crasto W, Morrison AE, Gray LJ, et al. The microalbuminuria education medication and optimisation (MEMO) study: 4 years follow-up of multifactorial intervention in high-risk individuals with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2019;37:286-297.
142. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360: 129-139.
143. Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999;353:617-622.
144. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
145. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:481-489.
146. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
147. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.
148. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD010137.
149. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1113-1123.
150. Crasto W, Jarvis J, Khunti K, et al. Multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: the microalbuminuria education and medication optimisation (MEMO) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:328-336.
151. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304-309.
152. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28:103-117.
153. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2003; 17:314-322.
154. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:371-378.
155. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:379-387.
156. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42:400-405.
157. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1707-1717.
158. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, et al. Healthy dietary patterns and incidence of CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:1441-1449.
159. Klahr S, Buerkert J, Purkerson ML. Role of dietary factors in the progression of chronic renal disease. *Kidney Int*. 1983;24:579-587.
160. Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organization: World Health Organization Technical Report Series, 2007.
161. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10:CD001892.
162. Brouhard BH, LaGrone L. Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. *Am J Med*. 1990;89:427-431.
163. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, et al. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in insulin-dependent diabetic patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care*. 1987;10:407-413.
164. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care*. 1993;16: 483-492.
165. Dussol B, Iovanna C, Raccach D, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. *J Ren Nutr*. 2005;15:398-406.
166. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62:220-228.
167. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr*. 2013;98:494-501.
168. Koya D, Haneda M, Inomata S, et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2037-2045.
169. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr*. 2002; 12:96-101.
170. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr*. 1994;60:579-585.

171. Velazquez Lopez L, Sil Acosta MJ, Goycochea Robles MV, et al. Effect of protein restriction diet on renal function and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Nutr Hosp*. 2008;23:141-147.
172. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;324:78-84.
173. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42:731-754.
174. Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, et al. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int*. 1986;30:509-517.
175. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155,722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;10226:795-808.
176. Chen X, Wei G, Jalili T, et al. The associations of plant protein intake with all-cause mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:423-430.
177. Haring B, Selvin E, Liang M, et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Ren Nutr*. 2017;27:233-242.
178. Lew QJ, Jafar TH, Koh HW, et al. Red meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:304-312.
179. Ikinizer TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, et al., KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(suppl 1):S1-S107.
180. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
181. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6:1329-1341.
182. Blumenkrantz MJ, Gahl GM, Kopple JD, et al. Protein losses during peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1981;19:593-602.
183. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014;371:624-634.
184. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, et al. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2841-2848.
185. Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium; Oriá M, Harrison M, Stallings VA, eds. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Available at: <https://doi.org/10.17226/25353>. Published March 5, 2019. Accessed August 14, 2020.
186. DeOliveira JM, Price DA, Fisher ND, et al. Autonomy of the renin system in type II diabetes mellitus: dietary sodium and renal hemodynamic responses to ACE inhibition. *Kidney Int*. 1997;52:771-777.
187. Dodson PM, Beevers M, Hallworth R, et al. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *BMJ*. 1989;298:227-230.
188. Ekinci EI, Thomas G, Thomas D, et al. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake. *Diabetes Care*. 2009;32:1398-1403.
189. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:663-671.
190. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, et al. Sodium sensitivity related to albuminuria appearing before hypertension in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001;24:1111-1116.
191. Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH, et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:385-395.
192. Lopes de Faria JB, Friedman R, de Cosmo S, et al. Renal functional response to protein loading in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients on normal or high salt intake. *Nephron*. 1997;76:411-417.
193. Miller JA. Sympathetic vasoconstrictive responses to high-and low-sodium diets in diabetic and normal subjects. *Am J Physiol*. 1995;269:R380-R388.
194. Miller JA. Renal responses to sodium restriction in patients with early diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:749-755.
195. Muhlhauser I, Prange K, Sawicki PT, et al. Effects of dietary sodium on blood pressure in IDDM patients with nephropathy. *Diabetologia*. 1996;39:212-219.
196. Petrie JR, Morris AD, Minamisawa K, et al. Dietary sodium restriction impairs insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1552-1557.
197. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD006763.
198. Trevisan R, Bruttomesso D, Vedovato M, et al. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes*. 1998;47:1347-1353.
199. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia*. 2004;47:300-303.
200. Yoshioka K, Imanishi M, Konishi Y, et al. Glomerular charge and size selectivity assessed by changes in salt intake in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998;21:482-486.
201. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-1972.
202. Malta D, Petersen KS, Johnson C, et al. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes (August 2016 to March 2017). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1654-1665.
203. World Health Organization. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children, 2012. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf?sequence=1. Accessed August 14, 2020.
204. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Clin Diabetes*. 2016;34:70-80.
205. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:861-866.
206. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, et al. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:152-168.
207. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, et al. Overweight, obesity and intentional weight loss in chronic kidney disease: NHANES 1999-2006. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:1585-1590.
208. Beddhu S, Wei G, Marcus RL, et al. Light-intensity physical activities and mortality in the United States general population and CKD subpopulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1145-1153.
209. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-response relationship between physical activity and risk of heart failure: a meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:1786-1794.
210. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789-795.
211. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, et al. Reprint of: promoting physical activity and exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3053-3070.
212. Tran J, Ayers E, Verghese J, et al. Gait abnormalities and the risk of falls in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:983-993.
213. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:750-756.
214. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:822-830.
215. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:126-134.

216. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD003236.
217. Leehey DJ, Moinuddin I, Bast JP, et al. Aerobic exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized and controlled pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:62.
218. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet.* 2016;388:1302-1310.
219. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e1077-e1086.
220. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:123-132.
221. Agarwal R, Light RP. Physical activity and hemodynamic reactivity in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1660-1668.
222. Bowlby W, Zelnick LR, Henry C, et al. Physical activity and metabolic health in chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2016;17:187.
223. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL, et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:997-1004.
224. Robinson ES, Fisher ND, Forman JP, Curhan GC. Physical activity and albuminuria. *Am J Epidemiol.* 2010;171:515-521.
225. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1901-1906.
226. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:801-809.
227. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1259-1268.
228. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, et al. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316:F856-F872.
229. Pu J, Jiang Z, Wu W, et al. Efficacy and safety of intradialytic exercise in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e020633.
230. Watson EL, Gould DW, Wilkinson TJ, et al. Twelve-week combined resistance and aerobic training confers greater benefits than aerobic training alone in nondialysis CKD. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;314:F1188-F1196.
231. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int.* 2017;92:313-323.
232. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363:157-163.
233. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ.* 2019;364:k5301.
234. Bolognani D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(suppl 4):iv82-98.
235. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1565-1574.
236. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, et al. Survival advantages of obesity in dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:543-554.
237. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-854.
238. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.
239. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c <7%: results from the CREDENCE Trial. *Circulation.* 2020;141:407-410.
240. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
241. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
242. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
243. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.
244. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
- 244a. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [e-pub ahead of print]. *N Engl J Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>. Accessed September 2, 2020.
245. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43:487-493.
246. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63:221-228.
247. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321:69-79.
248. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for anti-hyperglycemic agents in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2263-2274.
249. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ.* 1995;310:83-88.
250. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154:602-613.
251. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740-751.
252. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36:1304-1311.
253. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:81-98.
254. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1791-1793.
255. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4:CD002967.
256. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA.* 2014;312:2668-2675.
257. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Available at: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm. Accessed August 14, 2020.
258. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive

- heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2017;166:191-200.
259. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-579.
260. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541-549.
261. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:338-342.
262. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103:491-497.
263. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:16.
264. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:759-764.
265. Ji L, Liu J, Yang J, et al. Comparative effectiveness of metformin monotherapy in extended release and immediate release formulations for the treatment of type 2 diabetes in treatment-naïve Chinese patients: analysis of results from the CONSENT trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1006-1013.
266. Stephen J, Anderson-Haag TL, Gustafson S, et al. Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol.* 2014;40:546-553.
267. Vest LS, Koraihy FM, Zhang Z, et al. Metformin use in the first year after kidney transplant, correlates, and associated outcomes in diabetic transplant recipients: a retrospective analysis of integrated registry and pharmacy claims data. *Clin Transplant.* 2018;32:e13302.
268. Alnasrallah B, Goh TL, Chan LW, et al. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2019;20:147.
269. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, et al. Association of biochemical B(1)(2) deficiency with metformin therapy and vitamin B(1)(2) supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012;35:327-333.
270. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340:c2181.
271. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691-704.
272. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasidou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262-274.
273. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2755-2769.
274. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;137:119-129.
275. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. The design and rationale for the dapagliflozin effect on cardiovascular events (DECLARE)-TIMI 58 trial. *Am Heart J.* 2018;200:83-89.
276. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation.* 2017;136:249-259.
- 276a. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials [e-pub ahead of print]. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9). Accessed September 2, 2020.
277. Solomon SD, Jhund P, Kosiborod MN, et al. Effect of dapagliflozin on renal function in heart failure with reduced ejection fraction: the DAPA-HF trial. Paper presented at: American Society of Nephrology Kidney Week. November 5-10, 2019; Washington DC.
278. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
279. Heerspink HJL, Karasik A, Thureson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:27-35.
280. Williams SM, Ahmed SH. 1224-P: Improving compliance with SGLT2 inhibitors by reducing the risk of genital mycotic infections: the outcomes of personal hygiene advice. *Diabetes.* 2019;68:1224-P.
281. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004;351:1952-1961.
282. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:610-621.
283. Dekkers C CJ, Wheeler DC, Sjoström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:2005-2011.
284. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2532-2540.
285. Grunberger G, Camp S, Johnson J, et al. Ertugliflozin in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the VERTIS RENAL randomized study. *Diabetes Ther.* 2018;9:49-66.
286. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, et al. Influence of renal function on the 52-week efficacy and safety of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2016;38:66-88.
287. Kaku K, Kiyosue A, Inoue S, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:1102-1110.
288. Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:152-160.
289. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int.* 2014;85:962-971.
290. Pollock C, Stefansson B, Reyner D, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:429-441.
291. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:463-473.
292. Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD011798.
293. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283-1293.
294. Cai X, Shi L, Yang W, et al. Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin treatment versus metformin treatment in Chinese population with type 2 diabetes. *J Med Econ.* 2019;22:336-343.
295. Chin KL, Ofori-Asenso R, Si S, et al. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2019;9:3256.
- 295a. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in

- Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:274-282.
- 295b. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics [e-pub ahead of print]. *Nephrol Dial Transplant*. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>. Accessed September 2, 2020.
- 295c. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11:749-761.
- 295d. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*. 2018;206:11-23.
296. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3200-3223.
297. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
298. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S135-S151.
299. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S111-S134.
300. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S98-S110.
301. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41:2669-2701.
302. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Diabetes Ther*. 2015;6: 289-302.
303. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:403-411.
304. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12:265-283.
305. European Medicines Agency: Forxiga, INN-dapagliflozin. EPAR Product Information: Annex 1: Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_en.pdf. Accessed August 14, 2020.
306. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
307. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.
308. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
309. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
310. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377: 1228-1239.
311. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015; 373:2247-2257.
312. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:605-617.
313. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
314. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care*. 2020;43: 446-452.
315. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131-138.
316. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes – a post-hoc analysis of the ELIXA trial. *Lancet Diabetes and Endocrinol*. 2018;6:859-869.
317. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-851.
318. Hanefeld M, Arteaga JM, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1594-1601.
319. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;138:2908-2918.
320. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:776-785.
321. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:336-347.
322. Dailey GE, Dex TA, Roberts M, et al. Efficacy and safety of lixisenatide as add-on in patients with T2D aged ≥ 70 years uncontrolled on basal insulin in the getgoal-o study [abstract]. *Endocrine Practice*. 2018;24:48.
323. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39:222-230.
324. Idorn T, Knop FK, Jorgensen MB, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: an investigator-initiated, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39:206-213.
325. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther*. 2017;8:101-114.
326. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:515-527.
327. von Scholten BJ, Persson F, Rosenlund S, et al. The effect of liraglutide on renal function: a randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:239-247.
328. Vega-Hernandez G, Wojcik R, Schlueter M. Cost-effectiveness of liraglutide versus dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes Ther*. 2017;8:513-530.
329. Zueger PM, Schultz NM, Lee TA. Cost effectiveness of liraglutide in type II diabetes: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:1079-1091.
330. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019; 37:11-34.
331. Boye KS, Botros FT, Haupt A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and renal impairment: a retrospective analysis of an electronic health records database in the U.S. population. *Diabetes Ther*. 2018;9:637-650.

332. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, et al. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:130-142.
333. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:213.
334. Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:848-860.
335. Fogelfeld L, Hart P, Miernik J, et al. Combined diabetes-renal multifactorial intervention in patients with advanced diabetic nephropathy: proof-of-concept. *J Diabetes Complications.* 2017; 31:624-630.
336. Kopf S, Oikonomou D, von Eynatten M, et al. Urinary excretion of high molecular weight adiponectin is an independent predictor of decline of renal function in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51: 479-489.
337. Li T, Wu HM, Wang F, et al. Education programmes for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6:CD007374.
338. Steed L, Lankester J, Barnard M, et al. Evaluation of the UCL diabetes self-management programme (UCL-DSMP): a randomized controlled trial. *J Health Psychol.* 2005;10:261-276.
339. Zimudzis E, Lo C, Misso ML, et al. Effectiveness of self-management support interventions for people with comorbid diabetes and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2018;7:84.
340. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
341. Curtin RB, Walters BA, Schattel D, et al. Self-efficacy and self-management behaviors in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:191-205.
342. Chen SH, Tsai YF, Sun CY, et al. The impact of self-management support on the progression of chronic kidney disease—a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3560-3566.
343. Teljeur C, Moran PS, Walshe S, et al. Economic evaluation of chronic disease self-management for people with diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2017;34:1040-1049.
344. Boren SA, Fitzner KA, Panhalkar PS, et al. Costs and benefits associated with diabetes education: a review of the literature. *Diabetes Educ.* 2009;35:72-96.
345. UK Department of Health. Structured patient education in diabetes. Report from the Patient Education Working Group. London, UK, 2005.
346. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in adults 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs6>, 2011. Accessed August 14, 2020.
347. NDA. National Diabetes Audit 2016-17 – Report 1: Care Processes and Treatment Targets. NHS Digital, 2018. Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/national-diabetes-audit-report-1-care-processes-and-treatment-targets-2016-17>. Accessed August 14, 2020.
348. NDA. National Diabetes Audit – Report 1 Care Processes and Treatment Targets 2017-18, Full Report. NHS Digital, 2019.
349. International Diabetes Federation. IDF Clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Available at: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. Accessed August 14, 2020.
350. Chan JCN, Lim LL, Luk AOY, et al. From Hong Kong Diabetes Register to JADE Program to RAMP-DM for data-driven actions. *Diabetes Care.* 2019;42:2022-2031.
351. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>. Accessed August 14, 2020.
352. Kong AP, Yang X, Luk A, et al. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care.* 2014;37:1024-1031.
353. Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Multidrug treatment of type 2 diabetes: a challenge for compliance. *Diabetes Care.* 2011;34(suppl 2):S231-S235.
354. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-1418.
355. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, et al. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care.* 2004;13:299-305.
356. Lim LL, Lau ESH, Kong APS, et al. Aspects of multicomponent integrated care promote sustained improvement in surrogate clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2018;41:1312-1320.
357. Seidu S, Achana FA, Gray LJ, et al. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *DiabetMed.* 2016;33:280-289.
358. Leehey DJ, Collins E, Kramer HJ, et al. Structured exercise in obese diabetic patients with chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am J Nephrol.* 2016;44:54-62.
359. Williams AF, Manias E, Walker RG. The devil is in the detail – a multifactorial intervention to reduce blood pressure in co-existing diabetes and chronic kidney disease: a single blind, randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2010;11:3.
360. Chan JC, So WY, Yeung CY, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care.* 2009;32:977-982.
361. Funnell MM, Piatt GA. Diabetes quality improvement: beyond glucose control. *Lancet.* 2012;379:2218-2219.
362. McGill M, Blonde L, Chan JCN, et al. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;7:21-27.
363. Patil SJ, Ruppert T, Koopman RJ, et al. Peer support interventions for adults with diabetes: a meta-analysis of hemoglobin A1c outcomes. *Ann Fam Med.* 2016;14:540-551.
364. Trump LJ, Mendenhall TJ. Community health workers in diabetes care: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Syst Health.* 2017;35:320-340.
365. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-841.
366. Wu HJ, Lau ESH, Ma RCW, et al. Secular trends in all-cause and cause-specific mortality in people with diabetes in Hong Kong, 2001-2016: a retrospective cohort study. *Diabetologia.* 2020;63:757-766.
367. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care.* 2008;31: 1510-1515.
368. Ko GT, Yeung CY, Leung WY, et al. Cost implication of team-based structured versus usual care for type 2 diabetic patients with chronic renal disease. *Hong Kong Med J.* 2011;17(suppl 6):9-12.
369. Owolabi MO, Yaria JO, Daivadanam M, et al. Gaps in guidelines for the management of diabetes in low-and middle-income versus high-income countries – a systematic review. *Diabetes Care.* 2018;41:1097-1105.
370. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. 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.
371. Luk AO, Li X, Zhang Y, et al. Quality of care in patients with diabetic kidney disease in Asia: The Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Registry. *DiabetMed.* 2016;33:1230-1239.
372. Bello AK, Ronskley PE, Tangri N, et al. Quality of chronic kidney disease management in Canadian primary care. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1910704.
373. Chan JC. What can we learn from the recent blood glucose lowering megatrials? *J Diabetes Investig.* 2011;2:1-5.
374. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:951-964.
375. Institute of Medicine (IOM) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington DC: IOM;2011.
376. Schunemann HJ, Frertheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 9. Grading evidence and recommendations. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:21.

377. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol.* 2010;63:1308-1311.
378. Andad V, Kshirsagar AV, Navaneethan SD, et al. Direct renin inhibitors for preventing the progression of diabetic kidney disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD010724.
379. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Potassium binders for chronic hyperkalemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6:CD013165.
380. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD010070.
381. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4: CD011998.
382. Lo C, Jun M, Badve SV, et al. Glucose-lowering agents for pre-existing and new onset diabetes in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD009966.
383. Li T, Wu HM, Wang F, et al. Education programs for people with diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6: CD007374.
384. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Chichester UK: Wiley;2019.
385. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380-382.
386. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 ;343:d5928.
387. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536.
388. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-560.
389. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140-150.

Дата получения статьи: 21.07.2021

Дата принятия к печати: 25.07.2021

Submitted: 21.07.2021

Accepted: 25.07.2021