

Препоръки за добра клинична практика при пациенти със захарен диабет и изчислена гломерулна филтрация под 45 мл/мин, препоръчани от работната група за европейски препоръки за добра клинична практика по нефрология (РГЕПДКПН)

---



**Disclaimer:**

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in

[http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl\\_2/ii1.full](http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full)

## Съдържание

Работна група по разработката на препоръките	4
Въведение	5
<b>Глава 1. Избор на бъбречно-заместителна терапия при пациенти със захарен диабет и напреднало бъбречно заболяване</b>	<b>6</b>
1.1. Избор между хемодиализа и перитонеална диализа при пациенти с ХБЗ стадий 5	6
1.2. Начало на диализното лечение при пациенти със ЗД и ХБЗ Vст. По-ранен старт при диабетици?	6
1.3. Избор на съдов достъп при пациенти със захарен диабет и ХБЗ Vст – фистула/протеза/постоянен катетър	7
1.4. Полза от провеждането на бъбречна трансплантация при диабетици с ХБЗ – Vст	7
<b>Глава 2. Гликемичен контрол при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math> (изчислена гломерулна филтрация под 45 мл/мин)</b>	<b>8</b>
2.1 А. Да се цели ли по-стриктен гликемичен контрол при диабетици с гломерулна филтрация под 45 мл/мин	8
2.1 В. Има ли агресивното лечение (по-често приложение на инсулин и провеждане на контролни изследвания) предимство пред по-либерален режим при тази група болни	8
Оценка на гликемичния контрол при пациенти с ХБЗ стадий $\geq 3b$ . Алтернативи на гликирания хемоглобин	8
2.3 А. Има ли перорален препарат с предимство пред останалите по отношение на смъртност/усложнения/гликемичен контрол при диабетици със ЗД тип 2 и стадий на ХБЗ $\geq 3b$	9
2.3 Б. Има ли предимство максималната перорална терапия пред добавянето в по-ранен етап/започването на инсулинолечение при пациенти със ЗД тип 2 и ХБЗ стадий $\geq 3b$	9
<b>Глава 3. Сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет и ХБЗ стадий <math>\geq 3b</math></b>	<b>10</b>
3.1 Предпочитан метод на лечение при пациенти със ЗД, гломерулна филтрация под 45 мл/мин и ИБС: коронарография/коронарен бай-пас/консервативно лечение	10
3.2 Предписване на ренин-ангиотензинови инхибитори за профилактика на сърдечно-съдови усложнения при пациенти със ЗД, ХБЗ $\geq 3b$ и сърдечно-съдови показания (сърдечна недостатъчност, ИБС, артериална хипертония)	11
3.3. Предписване на бета-блокери при пациенти със захарен диабет и ГФ под 45 мл/мин или на диализно лечение с цел профилактика на внезапна сърдечна смърт	11
3.4 Целево артериално налягане при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена ГФ под 45 мл/мин)	12
3.5 Антилипемична терапия за първична профилактика при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена ГФ под 45 мл/мин)	12
3.6 А. А. Физическа активност и мерки за увеличаване на енергийните загуби при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена ГФ под 45 мл/мин)	13
3.6 В. Б. Мерки за намаляване на енергийният внос при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена ГФ под 45 мл/мин)	13
3.7 Започване на анти тромботична терапия при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена ГФ под 45 мл/мин), независимо от сърдечно-съдовия риск	13
Таблицы	14
Фигури	16

## **Работна група по разработка на препоръките**

Henk Bilo

Consultant physician, Department of Internal Medicine, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands  
University Medical Center, Groningen, the Netherlands

Luis Coentrão

Consultant nephrologist, Nephrology and Infectious Diseases Research and Development Group, INEB-(I35), University of Porto, Porto, Portugal

Cécile Couchoud

Epidemiologist, REIN registry, Agence de la biomédecine, Saint-Denis La Plaine, France

Adrian Covic

Consultant nephrologist, Clinic of Nephrology, C. I. Parhon University Hospital, Gr T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Johan De Sutter

Consultant cardiologist, Maria Middelaers Ziekenhuis, Ghent, Belgium

Christiane Drechsler

Consultant nephrologist, Division of Nephrology, University of Würzburg, Würzburg, Germany, Member of the ERBP Methods Support Team

Luigi Gnudi

Consultant endocrinologist, Unit for Metabolic Medicine, Department of Diabetes and Endocrinology, Cardiovascular Division, Guy's and St. Thomas Hospital, King's College London, London United Kingdom

David Goldsmith

Consultant nephrologist, Renal and Transplantation Department, Guy's Hospital, London, UK

James Heaf

Consultant nephrologist, Department of Nephrology B, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Olof Heimbürger

Consultant nephrologist, Division of Renal Medicine, Department of Clinical Science, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden

Kitty J. Jager

Epidemiologist, director of the ERA-EDTA registry, Department of Medical Informatics, Amsterdam Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Hakan Nacik

PhD-student, Department of Clinical Epidemiology, University Medical Centre, Leiden, the Netherlands

Maria José Soler

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, Institut Hospital del Mar of Medical Research (IMIM), Barcelona, Spain

Liesbeth Van Huffel

Resident endocrinologist, Endocrinology Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Charlie Tomson

Consultant nephrologist, Newcastle upon Tyne Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Steven Van Laecke

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Laurent Weekers

Consultant nephrologist, Service of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire, Liège, Belgium

Andrzej Wiećek

Consultant nephrologist, Department of Nephrology, Endocrinology, and Metabolic Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

## **Методичен екип на РГЕПДКПН**

Davide Bolignano

Clinical researcher, Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Reggio Calabria-Italy

Maria Haller

Specialist registrar nephrology, KH Elisabethinen Linz, Linz, Austria

Evi Nagler

Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Ionut Nistor

Consultant nephrologist, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Sabine van der Veer

Implementation specialist, Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, United Kingdom

Wim Van Biesen

Chair of the guideline development group) Chair of ERBP Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

## Въведение

Захарният диабет (ЗД) е заболяване с нарастваща честота и значение за лекарите по света. Освен сърдечно-съдовите усложнения, той води и до хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). ХБЗ при пациенти със ЗД може да се дължи на диабетна нефропатия, но и на индиректно увреждане на бъбреците поради автономната полиневропатия, ангажираща пикочния мехур, често рецидивиращи уроинфекции или диабетна макроангиопатия. В допълнение, много пациенти развиват захарен диабет на фона на предшестващо хронично бъбречно заболяване, както и лекарства, използвани за лечение на ХБЗ могат да предизвикат ЗД – например кортикостероиди и калциневринови инхибитори.

Въпреки изразената взаимовръзка между ЗД и ХБЗ, лечението на диабетите с ХБЗ стадий  $\geq 3b$  [изчислена гломерулна филтрация (иГФ)  $< 45$  мл/мин] остава проблематично. Досега са създадени много препоръки за лечение при тези пациенти с цел профилактика или забавяне прогресията на ХБЗ, най-често дефинирана като наличие на микро- и макроалбуминурия. За съжаление, нито един от тези документи не обсъжда терапията при пациенти с напреднала ХБЗ (иГФ  $< 45$  мл/мин). Липсват проспективни проучвания с добър дизайн в тази група болни, тъй като повечето проучвания са или при пациенти с по-добра бъбречна функция, или изключват пациентите със ЗД. Това значително ограничава доказателственият подход при тези пациенти.

Поради наличния напредък в тази област, съветът на РГЕПДКПН реши, че е настъпило времето за създаване на препоръки за добра клинична практика при пациенти със ЗД и иГФ под 45 мл/мин. Причините са следните:

1. Ясното отчитане на важността от приемане на доказателствено-базирани клинични решения, с цел повишаване качеството, подобряване безопасността и осигуряване на ясни и прозрачни здравни грижи и обслужване.
2. Наличието на нови диагностични и терапевтични методи, налагащи валидизирани, прозрачни и достоверни клинични решения.

В допълнение, целта ни бе настоящият документ освен стриктен методологичен подход и оценка да бъде насочен към клиничните резултати при пациентите и да е от полза в ежедневно-лекарската практика.

Надяваме се препоръките да са от полза за клиницистите при работа с пациенти с ХБЗ  $\geq 3$  стадий.

УТОЧНЕНИЕ: Препоръките са преведени на български език с разрешението на РГЕПДКПН, официалната група за препоръки към ERA-EDTA. РГЕПДКПН носи пълна отговорност само за оригиналния документ, публикуван в *Nephrology, dialysis, transplantataion*:

[http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl\\_2/ii1.full](http://ndt.oxfordjournals.org/content/30/suppl_2/ii1.full)

<http://european-renal-best-practice.org/>

## **Глава 1. Избор на бъбречно-заместителна терапия при пациенти със захарен диабет (ЗД) и напреднало хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)**

### ***1.1. Избор между хемодиализа и перитонеална диализа при пациенти с ХБЗ стадий 5***

1.1.1 Препоръчва се приоритет да се даде на общия статус на пациента и личния избор за заместително лечение, тъй като липсват достатъчно доказателства за предимство на един метод пред друг при пациенти със захарен диабет и ХБЗ V стадий (1С).

1.1.2 Препоръчва се осигуряване на безпристрастна информация на пациентите относно отделните лечебни методи (1А).

1.1.3 При пациенти предпочитащи хемодиализно лечение (ХДЛ), препоръчва се провеждането на високопропусклива диализа, когато е налична. (2С).

1.1.4 Предлага се наличието на захарен диабет (ЗД) да не повлиява на избора между хемодиализа и хемодиафилтрация (ХДФ)(2В).

#### *Препоръки за клиничната практика:*

Наличието на свободен избор на различните бъбречно-заместителни техники – хемодиализа (централизирана, сателитна, домашна), перитонеална диализа, различните видове трансплантация, е от важно значение за свободния избор на пациента за оптимално лечение

### ***1.2. Начало на диализното лечение при пациенти със ЗД и ХБЗ Vст. По-ранен старт при диабетици?***

1.2.1 Препоръчва се за начало на диализното лечение при пациенти със ЗД да следват същите критерии като тези при пациенти без захарен диабет. (1А).

#### *Препоръки за клиничната практика:*

1. Ключово за клиничната практика е отдиференцирането на клиничните изяви свързани със ЗД с голяма давност (полиневропатия; диабетна гастропареза) и уремични симптоми (гадене и др.)

2. При пациенти желаещи започване на хемодиализно лечение трябва да се вземат следните фактори в предвид: скоростта на спадане на бъбречната функция, времето за което ще е наличен функциониращ съдов достъп, очакваната продължителност на живота на болния. Тези показатели трябва да се обсъдят и с пациента.

### **1.3. Избор на съдов достъп при пациенти със захарен диабет и ХБЗ 5ст – фистула/протеза/постоянен катетър**

1.3.1 Препоръчва се да се направи опит за избягване използването на постоянни катетри като първичен съдов достъп при диабетици започващи хемодиализно лечение (1С).

1.3.2 Препоръчва се предимствата и недостатъците на всеки вид достъп да се обсъди с пациента.

*Препоръки за клиничната практика:*

При взимането на решение за създаване на фистула, трябва да се обсъдят следните проблеми – очакваната преживяемост на пациента; очакваното качество на живота на пациента; вероятността за успешното създаване на фистула, което зависи от ултразвуковото и доплерово изследване (фигура 2).

### **1.4. Полза от провеждането на бъбречна трансплантация при диабетици с ХБЗ – стадий 5**

1.4.1 Препоръчва се осигуряване на адекватно образование за различните видове трансплантация и очакваната успеваемост при тях при диабетици с ХБЗ IV – V ст, които са подходящи за трансплантация (вж. таблица 5). (1D).

**Препоръки само за пациенти със ЗД тип 1 и ХБЗ Vст**

1.4.2 Предлага се живо донорство или комбинирана панкреатична – бъбречна трансплантация с цел подобряване преживяемостта на подходящите пациенти. (2С).

1.4.3 Не се подкрепя провеждането на трансплантация на островни клетки след бъбречна трансплантация с цел подобряване на преживяемостта (2С).

1.4.4 Предлага се провеждането на панкреасна органна трансплантация с цел подобряване на преживяемостта след бъбречна трансплантация (2С).

**Препоръки само за пациенти със ЗД тип 2 и ХБЗ Vст.**

1.4.5 Не се препоръчва провеждането на панкреасна или комбинирана трансплантация панкреас-бъбрек (1D).

1.4.6 Не се препоръчва наличието на ЗД да се счита за противопоказание за провеждане на бъбречна трансплантация при пациенти, подходящи за процедурата (1С).

*Препоръки за клиничната практика:*

- Успешната комбинирана трансплантация панкреас – бъбрек подобрява качеството на живот, гликемичния контрол, диабетната ретинопатия и полиневропатия при ЗД тип I.
- Периоперативната смъртност при комбинираната трансплантация може да бъде значителна.

- За предоперативна оценка на пациентите със ЗД да се използват препоръките РГЕПДКПН за оценка на кандидатите за донор и реципиент.

## **Глава 2. Гликемичен контрол при пациенти с ХБЗ $\geq 3b$ (изчислена гломерулна филтрация под 45 мл/мин)**

### **2.1. А. Да се цели ли по-стриктен гликемичен контрол при диабетици с гломерулна филтрация под 45 мл/мин**

### **2.1. Б. Има ли агресивното лечение (по-често приложение на инсулин и провеждане на контролни изследвания) предимство пред по-либерален режим при тази група болни**

2.1.1 Не се препоръчва прилагането на по-стриктен гликемичен контрол, ако това води до тежки хипогликемии (1B).

2.1.2 Препоръчва се по-стриктен гликемичен контрол да се опита при стойности на гликиран хемоглобин  $>8.5\%$  (1C).

2.1.3 Във всички останали случаи се предлага опитите за подобряване на гликемичния контрол и понижаване на гликирания хемоглобин да стават по схемата показана във фигура 4 (2D).

2.1.4 Предлага се честото мониториране на кръвните захари да се прави само с цел избягване на хипогликемии при пациенти с висок риск за това (2D).

#### *Препоръки за клиничната практика:*

- Тежестта на хипогликемията се определя от способността на пациента да участва в нейното коригиране. Тя е “лека”, когато пациентът сам може да овладее усложнението и “тежка”, когато е необходима чужда помощ.
- Основна цел е да се избегнат епизодите на хипогликемия
- Пациентите с умерен и висок риск за хипогликемия трябва да бъдат обучени да проверяват редовно кръвната си захар със специализирани за целта уреди.
- Пациентите и състоянията, свързани с нисък, умерен и висок риск за хипогликемия са посочени във фигура 5.

### **2.2. Оценка на гликемичния контрол при пациенти с ХБЗ стадий $\geq 3b$ . Алтернативи на гликирания хемоглобин**

2.2.1 Препоръчва се гликираният хемоглобин да се използва като рутинен маркер за дългосрочен контрол на захарния диабет при пациенти с ХБЗ  $\geq 3$  b (изчислена гломерулна филтрация под 45 мл/мин) (1C).



*Съвети за клиничната практика:*

- Използването на уреди за продължително проконтролиране на кръвната захар се препоръчват при пациенти, при които стриктен гликемичен контрол може да е от полза.
- Връзката между гликирания хемоглобин и дългосрочния гликемичен контрол може да е различна при пациенти с гломерулна филтрация под и над 45 мл/мин. Това важи както за абсолютните стойности на показателя, така и за кривата отразяваща асоциацията им.
- Следните фактори са свързани с по-нисък гликиран хемоглобин от реалния – намалена преживяемост на еритроцитите, увеличена еритропоеза (при приложение на желязни препарати, рекомбинантен еритропоетин).
- Гликираният хемоглобин е по-висок от реалния при натрупване на уремични токсини.

***2.3 А. Има ли перорален препарат с предимство пред останалите по отношение на смъртност / усложнения / гликемичен контрол при диабетици със 3Д тип 2 и стадий на ХБЗ≥3в***

***2.3 Б. Има ли предимство максималната перорална терапия пред добавянето в по-ранен етап/започването на инсулинолечение при пациенти със 3Д тип 2 и ХБЗ стадий ≥3в***

2.3.1 Препоръчва се включването на Метформин в дози, коригирани според стадия на ХБЗ като първи медикамент на избор, когато промените в хигиенно-диетичният режим не доведат до необходимите стойности в гликирания хемоглобин, посочени във фигура 4 (1В).

2.3.2 Препоръчва се добавянето на нов медикамент с нисък риск за хипогликемия (фигури 5, 6, 7) при необходимост от подобряване на гликемичния контрол в случаите, посочени от фигура 4 (1В).

2.3.3 Препоръчва се пациентите да бъдат обучени да спират терапията с Метформин в случаи, когато се очаква дехидратация, преди контрастно рентгеново изследване, при рискови ситуации за остро бъбречно увреждане (1С).

*Препоръки за клиничната практика:*

- Препоръчително е изработването на листовки за пациентите за случаите, когато Метформин трябва временно да се спре.
- Състоянията, свързани с нисък, умерен и висок риск за хипогликемия са описани във фигура 5.
- Рискът от хипогликемии при отделните лекарства е описан във фигури 5 и 7.
- При диабетици с ХБЗ стадий ≥3в, на лечение с Метформин, решението за спирането на препарата 48 часа преди и след

провеждането на контрастно изследване трябва да се вземе от лекуващият лекар. Трябва да се оцени рискът от бъбречно увреждане, заедно с другите предразполагащи фактори, спрямо рисковете от спирането на препарата.

- Бъбречният клиърънс на антигликемичните препарати е различен за всеки медикамент. Ето защо комбинираните препарати крият риск от предозиране на някоя от съставките при пациенти със стадий ХБЗ  $\geq 3b$ .

### **Глава 3. Сърдечно-съдов риск при пациенти със захарен диабет и ХБЗ стадий $\geq 3b$**

#### **3.1 Предпочитан метод на лечение при пациенти със ЗД, гломерулна филтрация под 45 мл/мин и ИБС: коронарография/коронарен бай-пас/консервативно лечение**

3.1.1 Препоръчва се провеждането на коронарография да не се пропуска само заради избягване на контраст-индуцирана нефропатия при пациентите със ЗД и ХБЗ  $\geq 3b$ , показани за това изследване (1D).

3.1.2 При диабетици с ХБЗ  $\geq 3b$  и стабилна ИБС оптималната консервативна терапия се препоръчва като средство на избор. Изключение правят случаите с големи исхемични зони и значими лезии в лява коронарна артерия или проксималните участъци на лява предна коронарна артерия (LAD) (1C).

3.1.3 Препоръчва се в случаи с многосъдова форма и комплицирана ИБС (SYNTAX над 22 точки) и нужда от реваскуларизация да се предпочете коронарен бай-пас пред коронарография (1C).

3.1.4 Препоръчва се лечението на остър коронарен синдром при диабетиците с изчислена ГФ под 45 мл/мин да не се отличава от това при диабетици без ХБЗ  $\geq 3b$  или при пациенти с ХБЗ  $\geq 3b$  и без ЗД (1D).

*Препоръки за клиничната практика:*

#### **Пациенти със стабилна ИБС,**

- Препоръчителното лечение е оптимална консервативна терапия.
- При данни за големи исхемични зони или лезии на лява коронарна артерия/проксимална LAD се препоръчва поставяне на коронарен бай-пас в планов порядък.

**Пациенти с миокарден инфаркт с ST елевация (STEMI),** Препоръчва се провеждането на коронарография пред фибринолиза, ако тя може да се осъществи в нужния времеви интервал.

## Пациенти с миокарден инфаркт без ST елевация (NSTEMI)

- Коронарният бай-пас се асоциира с по-добри резултати по отношение на смъртност и големи сърдечно-съдови усложнения спрямо коронарографията, при пациенти с лезии на големите коронарни артерии или многосъдова коронарна болест.
- Консервативното лечение, вкл. и антитромботичната терапия трябва да бъдат съобразени с бъбречната функция.

### **3.2 Предписване на ренин-ангиотензинови инхибитори за профилактика на сърдечно-съдови усложнения при пациенти със ЗД, ХБЗ $\geq$ 3b и сърдечно-съдови показания (сърдечна недостатъчност, ИБС, артериална хипертония)?**

3.2.1 Препоръчва се пациенти със ЗД, ХБЗ $\geq$ 3b и сърдечносъдови индикации ( сърдечна недостатъчност, артериална хипертония, ИБС) да се лекуват с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) до максимално толерирана доза (1B).

3.2.2 Няма достатъчно данни да се стартира терапия с ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) при пациенти със ЗД, ХБЗ $\geq$ 3b и сърдечносъдови индикации ( сърдечна недостатъчност, артериална хипертония, ИБС), нетолериращи терапия с АСЕ-инхибитори (2B).

3.2.3 Да се избягва комбинирането на различни класове медикаменти, блокиращи ренин-ангиотензин-алдостероновата система (1A).

#### *Съвет за клиничната практика:*

Няма достатъчно данни дали медикаментите, блокиращи ренин-ангиотензиновата система (РАС) трябва да се спрат при пациенти с прогресиращо бъбречно заболяване към ХБЗ 5 ст. Опит за забавяне на прогресията чрез спиране на РАС блокер може да се направи само след обсъждане на възможностите с пациента.

### **3.3. Предписване на бета-блокери при пациенти със захарен диабет и ГФ под 45 мл/мин или на диализно лечение с цел профилактика на внезапна сърдечна смърт**

3.3.1 Предлага се започване на терапия със селективен бета-блокер при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq$ 3b. Терапията се продължава докато се толерира от пациента. (2C)

3.3.2 Преплага се терапия с липофилен пред хидрофилен бета-блокер при пациенти със ЗД и ХБЗ $\geq$ 3b (2C).

### **3.4 Целево артериално налягане при пациенти със 3Д и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин).**

3.4.1 Не се препоръчват по-ниски целеви стойности на артериалното налягане при пациенти със 3Д и ХБЗ≥3в спрямо общата популация (2С).

3.4.2 Предлага се при пациенти със 3Д и ХБЗ≥3в без протеинурия да се използват всички видове антихипертензивни медикаменти, без предпочитание към даден клас (2С).

*Препоръка за клиничната практика:*

- Кръвното налягане трябва внимателно да се коригира до под 140/90ммHg, като се внимава за странични ефекти от лечението и толерантността на пациента към терапията.
- Пациентите със 3Д и ХБЗ≥3в може да страдат и от автономна диабетна невропатия, поради което са с повишен риск от хипотонични епизоди.
- Твърде ниско диастолно налягане може да влоши миокардното кръвоснабдяване.

### **3.5. Антилипемична терапия за първична профилактика при пациенти със 3Д и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин)**

3.5.1 Препоръчва се започването на терапия със статин при диабетици с ХБЗ стадии 3в и 4 (1В).

3.5.2 Да се обсъди включването на статинов препарат при пациенти със 3Д и ХБЗ стадий 5 (2С).

3.5.3 Не се препоръчва терапия със статин при пациенти със 3Д и ХБЗ стадий 5D (1А).

3.5.4 Не се стигна до консенсус в работната група относно спирането на терапията със статин при пациенти със 3Д и ХБЗ стадий 5D.

3.5.5 Предлага се терапия с фибрати при пациенти със 3Д и ХБЗ 3в, които не толерират лечението със статини (2В).

*Съвети за клиничната практика:*

- Дозата на антилипемичните препарати трябва да се съобрази с бъбречната функция (таблица 8).
- Дозите в таблица 8 са максимални за пациенти с ХБЗ. Ето защо чест контрол на нивата на серумните липиди няма допълнителна терапевтична и диагностична стойност.
- При пациенти с ХБЗ стадии 5 и 5D решението за включване на нов медикамент трябва да се вземе на базата и на желанието на болния да приема ново лекарство, както и със съответния риск от странични ефекти и несигурна полза.

### **3.6 А. Физическа активност и мерки за увеличаване на енергийните загуби при пациенти със ЗД и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин)**

### **3.6 Б. Мерки за намаляване на енергийният внос при пациенти със ЗД и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин)**

3.6.1. Желателно е пациентите със ЗД и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин) да провеждат допълнителни физически занимания поне 3 пъти седмично, с продължителност 30 – 60 минути, с цел намаляване на мастната тъкан и подобряване качеството на живот (2D).

3.6.2. Няма убедителни данни за вреда при прилагане на индивидуализиран план за увеличена физическа активност (2C).

3.6.3. При провеждане на мерки за подобряване на телесната маса при диабетици с наднормено тегло, процеса трябва да се контролира от диетолог с цел загуба само на мастна тъкан и избягване развитието на малнутриция (1C).

### **3.7 Започване на антитромботична терапия при пациенти със ЗД и ХБЗ≥3в (изчислена ГФ под 45 мл/мин), независимо от сърдечно-съдовия риск**

3.7.1. Не се препоръчва добавяне на инхибитори на гликопротеин IIb/IIIa към стандартните мерки за намаляване на риска от смърт, миокарден инфаркт, нужда от реваскуларизация на коронарните артерии при пациенти със ЗД и ХБЗ≥3в, с остър коронарен синдром или висок риск за коронарно стентирание (1B).

3.7.2. Не се препоръчва добавяне на thienopyridine или ticagrelor към стандартните мерки за намаляване на риска от смърт, миокарден инфаркт, нужда от реваскуларизация на коронарните артерии при пациенти със ЗД и ХБЗ≥3в, с остър коронарен синдром или висок риск за коронарно стентирание, освен ако няма допълнителен рисков фактор за кървене (2B).

3.7.3. Препоръчва се използването на аспирин като вторична профилактика, при липса на данни за нежелани ефекти, противопоказания и недобра толерантност към препарата (1C).

3.7.4. Предлага се започване на първична профилактика с Аспирин само при пациенти без допълнителни рискови фактори за кървене (2C).

#### *Съвети за клиничната практика:*

При непоносимост към Аспирин или противопоказания за неговото приложение да се обсъди включване на Клопидугрел към лечението.

## Таблицы

Таблица 6. Сравнение между различните гликемични маркери при пациенти с ХБЗ  $\geq 3b$  и захарен диабет

Маркер	Предимства	Недостатъци
Гликиран хемоглобин (HbA1c)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Маркер за дългосрочен гликемичен контрол</li> <li>Оглична стандартизация на лабораторните изследвания</li> <li>Налична система за първичен референтен контрол</li> <li>Данни за връзка между HbA1c и клинични показатели при диабетци от няколко проучвания</li> <li>В сравнение с кръвна захар: по-малка интраперсонална вариабилност; малка/липсава 24-часова вариабилност; малка/липсава ефект на стреса или медикаментите, влияещи на глюкозния метаболизъм</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Фалшиво увеличени стойности при дефицит на желязо и виг. B12, намалена еритропоеза, хронична бъбречна недостатъчност, апендоксозъм, намалено рН и увеличена преживяемост на еритроцитите, спленектомия, хипербилирубинемия, карбамилуриран хемоглобин, прием на големи дози Аспирин, хроничен опиятен прием</li> <li>Фалшиво понижени стойности: приложение на еритропоестими, желязни препарати, виг. B12, ретикулоцитоза, хронично чернодробно заболяване, прием на аспирин, витамини С и витамин Е, някои хемоглобинопатии, увеличено рН в еритроцитите, намалена еритроцитна преживяемост, спленомегалия, ревматоиден артрит, антиретровирусни препарати, дансон, рифавирин, хипертиглицеридемия</li> <li>Променливи стойности: хемоглобинопатии, хемоглобиноза тип F, метхемоглобинемия, генетични детерминанти, влияещи на HbA1c</li> <li>Стойностите се влияят от: липемия, хипербилирубинемия, хемолиза, хиперуремия, уремия, прием на високи дози Аспирин, хипопротинемия, малнтриция, възраст, албуминурия, чернодробна цирроза, тиреоидна дисфункция, токсикопушане</li> <li>Стойностите са обратнопорпорционирани на: индекс телесна маса, телесна масна тъкан, висцерална масна тъкан</li> <li>Налице са различни стойности на нормата според използваният метод</li> <li>Ограничени данни като целеви маркер за гликемичен контрол</li> <li>Скъп, отнема време и нешироко достъпен метод</li> <li>Противоречиви данни относно връзката с кръвна захар при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math></li> <li>Стойностите се влияят при нефрозен синдром, тиреоидна дисфункция, чернодробна цирроза, хипер, глюкокортикостероидна терапия</li> <li>Стойностите при уремиици се влияят още от хипоалбуминемия, хиперуремия</li> <li>Интраперсоналната вариация е по-голяма от тази на HbA1c</li> <li>По-слаба способност за откриване на недиагностициран захарен диабет</li> <li>Прямо другите методи</li> <li>Повлиява се от медикаменти от китакската традиционна медицина</li> <li>Ограничено приложение при болни с бъбречна/бубуна ацидоза и напреднала ХБЗ</li> <li>Ограничени данни за ежедневното приложение</li> <li>Бързо изтошаване на сензора</li> <li>Липса на достъпни данни</li> </ul>
Гликиран албумин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оглична стандартизация на изследване на HbA1c</li> <li>Маркер за краткосрочен гликемичен контрол (2-3 седмици)</li> <li>Не се влияе от токс, еритроцитна преживяемост, серумен албумин или терапия с еритропоестин</li> <li>Значима връзка с маркерите за съдово уреждане</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Налице са различни стойности на нормата според използваният метод</li> <li>Ограничени данни като целеви маркер за гликемичен контрол</li> <li>Скъп, отнема време и нешироко достъпен метод</li> <li>Противоречиви данни относно връзката с кръвна захар при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math></li> <li>Стойностите се влияят при нефрозен синдром, тиреоидна дисфункция, чернодробна цирроза, хипер, глюкокортикостероидна терапия</li> <li>Стойностите при уремиици се влияят още от хипоалбуминемия, хиперуремия</li> <li>Интраперсоналната вариация е по-голяма от тази на HbA1c</li> <li>По-слаба способност за откриване на недиагностициран захарен диабет</li> <li>Прямо другите методи</li> <li>Повлиява се от медикаменти от китакската традиционна медицина</li> <li>Ограничено приложение при болни с бъбречна/бубуна ацидоза и напреднала ХБЗ</li> <li>Ограничени данни за ежедневното приложение</li> <li>Бързо изтошаване на сензора</li> <li>Липса на достъпни данни</li> </ul>
Фруктозамин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Корелира със средните глюкозни нива за последните 10-15 дни</li> <li>Автоматизиран, прост аналитичен метод</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Налице са различни стойности на нормата според използваният метод</li> <li>Ограничени данни като целеви маркер за гликемичен контрол</li> <li>Скъп, отнема време и нешироко достъпен метод</li> <li>Противоречиви данни относно връзката с кръвна захар при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math></li> <li>Стойностите се влияят при нефрозен синдром, тиреоидна дисфункция, чернодробна цирроза, хипер, глюкокортикостероидна терапия</li> <li>Стойностите при уремиици се влияят още от хипоалбуминемия, хиперуремия</li> <li>Интраперсоналната вариация е по-голяма от тази на HbA1c</li> <li>По-слаба способност за откриване на недиагностициран захарен диабет</li> <li>Прямо другите методи</li> <li>Повлиява се от медикаменти от китакската традиционна медицина</li> <li>Ограничено приложение при болни с бъбречна/бубуна ацидоза и напреднала ХБЗ</li> <li>Ограничени данни за ежедневното приложение</li> <li>Бързо изтошаване на сензора</li> <li>Липса на достъпни данни</li> </ul>
1,5-анхидроглицитол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отразава ежедневните кръвозахарни промени</li> <li>Метаболитна инертност, стабилни концентрации във всички тъкани; не се влияе от време на взимане на кръв, телесна маса, възраст, пол, прием на храна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Налице са различни стойности на нормата според използваният метод</li> <li>Ограничени данни като целеви маркер за гликемичен контрол</li> <li>Скъп, отнема време и нешироко достъпен метод</li> <li>Противоречиви данни относно връзката с кръвна захар при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math></li> <li>Стойностите се влияят при нефрозен синдром, тиреоидна дисфункция, чернодробна цирроза, хипер, глюкокортикостероидна терапия</li> <li>Стойностите при уремиици се влияят още от хипоалбуминемия, хиперуремия</li> <li>Интраперсоналната вариация е по-голяма от тази на HbA1c</li> <li>По-слаба способност за откриване на недиагностициран захарен диабет</li> <li>Прямо другите методи</li> <li>Повлиява се от медикаменти от китакската традиционна медицина</li> <li>Ограничено приложение при болни с бъбречна/бубуна ацидоза и напреднала ХБЗ</li> <li>Ограничени данни за ежедневното приложение</li> <li>Бързо изтошаване на сензора</li> <li>Липса на достъпни данни</li> </ul>
Продължително мониториране на глюкозата	<ul style="list-style-type: none"> <li>Теоретично най-добрият маркер за гликемичен контрол</li> <li>Оценка на краткосрочните промени в кръвна захар в перидамилания период</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Налице са различни стойности на нормата според използваният метод</li> <li>Ограничени данни като целеви маркер за гликемичен контрол</li> <li>Скъп, отнема време и нешироко достъпен метод</li> <li>Противоречиви данни относно връзката с кръвна захар при пациенти с ХБЗ <math>\geq 3b</math></li> <li>Стойностите се влияят при нефрозен синдром, тиреоидна дисфункция, чернодробна цирроза, хипер, глюкокортикостероидна терапия</li> <li>Стойностите при уремиици се влияят още от хипоалбуминемия, хиперуремия</li> <li>Интраперсоналната вариация е по-голяма от тази на HbA1c</li> <li>По-слаба способност за откриване на недиагностициран захарен диабет</li> <li>Прямо другите методи</li> <li>Повлиява се от медикаменти от китакската традиционна медицина</li> <li>Ограничено приложение при болни с бъбречна/бубуна ацидоза и напреднала ХБЗ</li> <li>Ограничени данни за ежедневното приложение</li> <li>Бързо изтошаване на сензора</li> <li>Липса на достъпни данни</li> </ul>

**Таблица 7. Перорални антигликемични медикаменти: механизъм на действие**

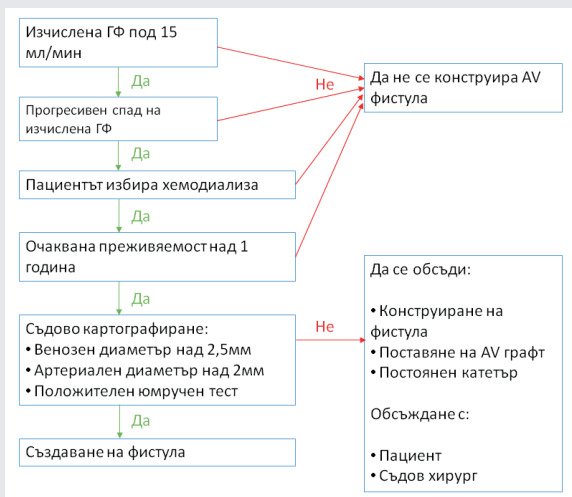
Клас медикаменти	Механизъм на действие	Примери
Бигваниди	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалват хепаталния глюкозен синтез</li> <li>• Увеличават инсулиновата чувствителност</li> <li>• Увеличават инсулин-медираната резорбция на глюкозата в периферните тъкани</li> </ul>	Metformin
Сулфанилурейни препарати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалва чревната абсорбция на глюкоза</li> <li>• Стимулират инсулиновата секреция</li> <li>• Блокират K/ATФ мембранни канали на <math>\beta</math> клетките</li> </ul>	Acetohexamide, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, glyburide, glimeperide, glipizide, gliquidone, Nateglinide, repaglinide
Меглитиниди	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимулират инсулинова секреция чрез блокиране на K/ATФ мембранни канали на <math>\beta</math> клетките</li> </ul>	
Алфа глюкозидазни инхибитори	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Блокират <math>\alpha</math>-глюкозидазата и инхибират хидроксилирането на комплексните захариди</li> </ul>	Acarbose, miglitol
Глитазони	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обратимо инхибират панкреатичната <math>\alpha</math>-амилаза</li> <li>• Намалват инсулиновата резистентност</li> <li>• Увеличават интернализацията на глюкозата в мускули и мастна тъкан</li> </ul>	Pioglitazone
DPP-IV инхибитори	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалват чернодробната продукция на глюкоза</li> <li>• Потискат DPP-4, който инхибира ендогенните инкретини</li> </ul>	Alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin
Инкретинови миметици	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Улесняват глюкозо-зависимата инсулинова секреция от <math>\beta</math>-панкреатичните клетки</li> <li>• Потискат секрецията на глюкагон</li> <li>• Забавят изпразването на стомаха</li> </ul>	Exenatide, liraglutide, lixisenatide
Амилинови аналози	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулират кръвнозахарните нива в отговор на хранителния внос</li> <li>• Контролират изпразването на стомаха и секрецията на глюкагон</li> </ul>	Pramlintide
SLT-2 инхибитори	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Намалват хранителният внос чрез увеличаване на ситостта</li> <li>• Блокират натриево-глюкозен транспортерен протеин 2, увеличавайки уринната загуба на глюкоза</li> </ul>	Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin

**Таблица 8. Препоръчителни дози на статини при пациенти с ХБЗ  $\geq 3b$  (изчислена гломерулна филтрация по 45 мл/мин). Tonelli M, Wanner C. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med 2014; 160: 182**

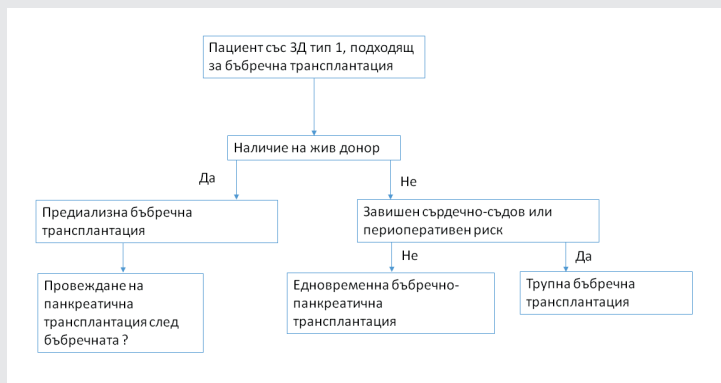
Статин	Доза при изчислена ГФ по 45 мл/мин
Lovastatin	Няма данни
Fluvostatin	80 mg
Atorvastatin	20 mg
Rosuvastatin	10 mg
Simvastatin/ezetimibe	20/10 mg
Pravastatin	40 mg
Simvastatin	40 mg
Pitavastatin	2 mg

## Фигури

Фигура 2. Избор на съдов достъп при пациенти със захарен диабет

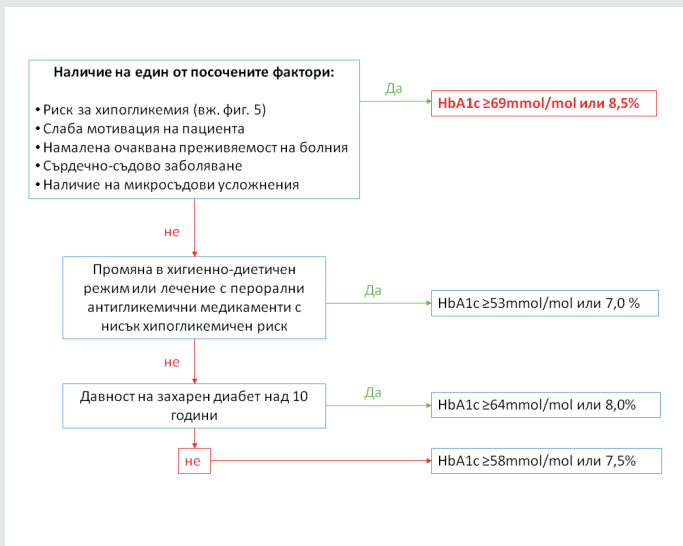


Фигура 3. Избор на трансплантационен метод при пациенти със захарен диабет тип 1





Фигура 4. Схема на целевите стойности за гликиран хемоглобин при пациенти със захарен диабет (ЗД) и ХБЗ  $\geq 3b$  )или гломерулна филтрация под 45 мл/мин)



Фигура 5. Оценка на риска от хипогликемия при перорална антигликемична терапия



Фигура 6. Промени на пероралните медикаменти в различните етапи на ХБЗ

Клас медикаменти	Препарати	ХБЗ ст. 1	ХБЗ ст. 2	ХБЗ ст. 3	ХБЗ ст. 4	ХБЗ ст. 5	ХБЗ ст. 5D
Биганиди	Metformin	Без промяна		1,5 – 850 мг/дн	500мг/дневно	Исползвай с внимание/очакват се още проучвания	
	Sildenafil	Без промяна		100-125 мг/дневно	Да се избягва		
	Acetohexamide	Да се избягва					
	Tolazamide	Да се избягва					
	Tolazamide	250 мг, 1-3 пъти дневно				Да се избягва	
	Сулфанилурилин препарати	Gliclazide Glicazide Glibenclamide Glibenclamide Glibenclamide Glibenclamide	Без промяна в дозата	Да се започне с ниски дози и да се титрира дозата през 1-4 седмици		Да се избягва	
Меглитиниди	Repaglinide	Без промяна в дозата			Липсват достатъчно данни	Да се започне в доза 60 мг/дневно	Да се избягва
	Алфа-глюкозидазни инхибитори	Акарбозе Miglitol Rifglucosazone	Без промяна в дозата	Без промяна в дозата	Да се използва минимална възможна доза и под 50 мг/дневно		
	Глитазони	Rosiglitazone Sitagliptin	Без промяна в дозата	Дозата се намалява до 50 мг/дневно	Дозата се намалява до 25 мг/дневно		
DPP-4 инхибитори	Vildagliptin	Без промяна в дозата		Дозата се намалява до 50 мг/дневно			
	Saxagliptin	Без промяна в дозата		Дозата се намалява до 2,5мг/дневно			
	Linagliptin	Без промяна в дозата		Дозата се намалява до 12,5 мг/дневно			
	Dogliptin	Без промяна	Дозата се намалява до 5 мг/1-2пътн	Да се избягва			
Инкретинови миметици	Exenatide	Липсват достатъчно данни					
	Liraglutide	Без промяна	Внимателно приложение при гломерулна филтрация 80-50 мл/мин				Няма данни
Амилинови аналози	Pramlintide	Липсват достатъчно данни					
	Daredevilin	Липсват достатъчно данни					
SGLT-2 инхибитори	Canagliflozin	Намалена ефективност		Внимателно мониториране	Да се избягва приложението		
	Empagliflozin	Липсват достатъчно данни					

**Фигура 7. Влияние на пероралните антигликемични медикаменти върху някои клинични показатели** Тъмно зелено – данни за положително влияние; червено – данни за негативно влияние; жълто – няма проучвания/недостатъчно данни; розово – данни за слаб негативен ефект; светло синьо – слабо положително/неутрално влияние; тъмно синьо – липсват данни за влияние/неутрално въздействие.

Клас медикаменти	Препарати	Обща смъртност	Сърдечно-съдови инциденти	Хипогликемичен риск	Покачване на телесна маса	Промяна в HbA1c	Промяна в дозата при напреднала ХСЗ
Биганиди	Metformin	Green	Green	Green	Green	Green	Да
	Chlorpropamide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Acetohexamide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Tolazamide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Tolbutamide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
Сулфанилурийни препарати	Glibzide	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Green	Не
	Glyburide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Glimperide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Gliclazide	Red	Red	Red	Red	Red	Избягва се прием
	Gliquidone	Red	Red	Red	Red	Red	Не
	Nateglinide	Red	Red	Red	Red	Red	Да
Меглитиниди	Repaglinide	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Да
	Acarbose	Blue	Blue	Blue	Green	Green	Не
Алфа-глюкозидазни инхибитори	Miglitol	Blue	Blue	Blue	Green	Green	Няма данни
	Stagliprin	Green	Green	Green	Green	Green	Да
DPP-4 инхибитори	Vildagliptin	Green	Green	Green	Green	Green	Да
	Saxagliptin	Blue	Blue	Blue	Red	Red	Да
	Linagliptin	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Не
	Alogliptin	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Да
	Eksenatide	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Избягва се прием
Инкретинови миметици	Liraglutide	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	По-скоро не
	Lixisenatide	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Да
Амилнови аналози	Pramlintide	Green	Green	Green	Green	Green	Няма данни
	Daraparflozin	Red	Red	Red	Red	Red	Да се избягват; липса на
SGLT-2 инхибитори	Canagliflozin	Red	Red	Red	Red	Red	Да се избягват; липса на
	Empagliflozin	Green	Green	Green	Green	Green	ефективност





**Забележки:**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....





Bulgarian 2016