

СЕКЦИЯ „КАРДИОЛОГИЯ, НЕФРОЛОГИЯ“

АЛБУМИНУРИЯТА - ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО И ТЕРАПЕВТИЧНА ЦЕЛ В
СЪВРЕМЕННАТА НЕФРОЛОГИЯ: ОПИТ ОТ РЕАЛНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА

Златина Миринчева^{1,2}

¹ Медицински факултет, Бургаски държавен университет „Проф. д-р Асен Златаров“,
бул. „Проф. Якимов“ 1, Бургас 8010, България

² Отделение по нефрология, УМБАЛ Бургас АД,
Бул. Стефан Стамболов 73, 8000 Бургас, България
e-mail: drmirincheva@abv.bg

Резюме: Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е едно от най-сериозните предизвикателства пред съвременната медицина. По данни на Световната здравна организация над 850 милиона души по света страдат от различна степен на бъбречно увреждане, а приблизително 1 на всеки 10 възрастни има намален бъбречен резерв [1].

Целта на този доклад е:

1. Да се проучи в научната литература и обобщи клиничното значение на SGLT2-инхибиторите при лечението на пациентите с хронично бъбречно заболяване.

2. Да се представи личният клиничен опит с приложението на SGLT2-инхибиторите и минералокортикоидните рецепторни антагонисти (MRAs). След задълбочен анализ на последните проучвания, свързани с SGLT2-инхибиторите и тяхното влияние върху бъбречната функция:

1. DECLARE-TIMI 58 Mosenson и сътр. (Diabetes Care, 2021) анализират над 17 000 пациенти със захарен диабет тип 2. Лечението със SGLT2-инхибитор води до значимо понижение на албумин-креатининовото съотношение (UACR) във всички изходни категории [14].

- Подобрене в категорията на UACR е отчетено при 45% по-висока честота,

- Влошаване на албуминурията е намалено с 18%,

- Ефектът е независим от гликемичния контрол.

2. DAPA-CKD Jongs и сътр. (Lancet Diabetes Endocrinol., 2021) включват 4304 пациенти с ХБЗ, от които 32% без диабет [15].

Резултатите показват, че SGLT2-инхибиторите:

- намаляват средната албуминурия с 29% спрямо плацебо ($p < 0.0001$),

- повишават вероятността за регресия на албуминурията с 81%,

- и понижават риска от прогресия с 59%.

Комбинираната крайна точка (спад на $eGFR \geq 50\%$, терминална бъбречна недостатъчност или бъбречна/сърдечно-съдова смърт) е редуцирана с 39% [16].

Резултатите от големите проучвания FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD показаха, че MRAs:

- намаляват албумин-креатининовото съотношение (UACR) с около 30% още през първите три месеца,

- понижават риска от комбинираната бъбречна крайна точка с 18%,

- редуцират риска от сърдечно-съдови събития с 14% [18, 19].

Ключови думи: Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), SGLT2-инхибитори, бъбречно увреждане, нефропротективна терапия.

ALBUMINURIA - A CHALLENGE AND A THERAPEUTIC GOAL IN MODERN NEPHROLOGY: EXPERIENCE FROM REAL CLINICAL PRACTICE

Zlatina Mirincheva^{1,2}

¹ Medical faculty, Burgas State University „Prof. Dr. Asen Zlatarov“, Prof. Yakimov Blvd. No. 1, 8010, Burgas, Bulgaria

² University Multidisciplinary Hospital for Active Treatment Burgas AD, Bul. Stefan Stambolov 73, 8000 Burgas, Bulgaria
e-mail: drmirincheva@abv.bg

Abstract: *Chronic kidney disease (CKD) is one of the most serious challenges facing modern medicine. According to the World Health Organization, over 850 million people worldwide suffer from varying degrees of kidney damage, and approximately 1 in 10 adults has reduced renal reserve [1]. The purpose of this report is to:*

1. To review the scientific literature and summarize the clinical significance of SGLT2 inhibitors in the treatment of patients with chronic kidney disease.

2. To present personal clinical experience with the use of SGLT2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs). A thorough analysis of the latest studies related to SGLT2 inhibitors and their impact on renal function was performed:

1. DECLARE–TIMI 58 Mosenzon et al. (Diabetes Care, 2021) analyzed over 17,000 patients with type 2 diabetes mellitus. Treatment with an SGLT2 inhibitor led to a significant decrease in albumin-to-creatinine ratio (UACR) in all baseline categories [14].

- Improvement in the UACR category was reported at a 45% higher frequency,

- Worsening of albuminuria was reduced by 18%,

- The effect was independent of glycemic control.

DAPA-CKD Jongs et al. (Lancet Diabetes Endocrinol., 2021) included 4304 patients with CKD, of whom 32% were without diabetes [15].

The results showed that SGLT2 inhibitors:

- reduced mean albuminuria by 29% compared to placebo ($p < 0.0001$),

- increased the probability of albuminuria regression by 81%,

- and reduced the risk of progression by 59%.

The combined endpoint (decrease in eGFR $\geq 50\%$, end-stage renal disease, or renal/cardiovascular death) was reduced by 39% [16].

Results from the large FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trials showed that MRAs:

- reduce the albumin-to-creatinine ratio (UACR) by about 30% already in the first three months,

- reduce the risk of the combined renal endpoint by 18%,

- reduce the risk of cardiovascular events by 14% [18, 19]

Keywords: Chronic kidney disease (CKD), SGLT2 inhibitors, renal injury, nephroprotective therapy.

Въведение

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е едно от най-сериозните предизвикателства пред съвременната медицина. По данни на Световната здравна организация над 850 милиона души по света страдат от различна степен на бъбречно увреждане, а приблизително 1 на всеки 10 възрастни има намален бъбречен резерв [1].

Според Международната диабетна федерация (IDF, 2023) над 530 милиона души живеят със захарен диабет, като се очаква броят им да нарасне до 780 милиона до 2045 г. [2]. Приблизително 40–45% от тези пациенти развиват ХБЗ в различна степен [3].

Диабетната нефропатия остава водеща причина за терминална бъбречна недостатъчност и диализа, а нейното развитие е свързано с висок риск от сърдечно-съдови инциденти и преждевременна смърт [4].

Именно затова фокусът в съвременната нефрология се измества от реактивно към превантивно лечение, насочено към ранно откриване и забавяне на прогресията на заболяването. В този контекст албуминурията се утвърди като ключов биомаркер за бъбречно увреждане, но и като независим предиктор за сърдечно-съдови събития и смъртност [5]. Редукцията ѝ не е просто лабораторно постижение, а реална клинична цел, тясно свързана с подобряване на прогнозата на пациента. Албуминурията, макар да е класически нефрологичен маркер, има важно място и в урологичната практика. Уролозите често първи откриват повишени нива на албумин в урината при изследвания, назначени по повод инфекции, хематурия, обструкция или ДПХ.

1. Уринарни инфекции[6,7,8,9,10].

При инфекции на пикочните пътища може временно да се повиши албуминурията.

При рецидивиращи инфекции, особено при жени, уролозите трябва да различават преходна албуминурия (в резултат на възпаление) от персистираща, която показва хронично бъбречно увреждане. Това изисква проследяване след лечението и много често – консултация с нефролог.

2. Урологични тумори и онкотерапии[11,12,13,14].

При тумори на бъбречното легенче, уретера или пикочния мехур може да се наблюдава албуминурия. Причини за това може да са:

- туморно възпаление или инфекция;
- хемодинамични промени при обструкцията;
- съпътстваща химиотерапия или имунотерапия, която уврежда директно нефроните.

Албуминурията служи като маркер за нефротоксичност (например при имунотерапии или platinum-базираны лечения).

3. Обструктивни уропатии (ДПХ, камъни, стриктури) [15,16,17,18,19,20].

Хроничната обструкция на уринарния тракт води до повишено вътрелуменово налягане, хидронефроза, вторично увреждане на гломерулите и развитие на албуминурия.

Примери за това са дългогодишна нелекувана доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), уретрални стриктури или камъни, водещи до частична обструкция. Тук урологичното лечение (оперативно или медикаментозно) може да намали албуминурията.

4. Общи съдови рискови фактори

Пациенти с еректилна дисфункция, метаболитен синдром или диабет често имат албуминурия като маркер за системно съдово и бъбречно увреждане.

5. Урологични процедури и влиянието върху албуминурията.

Някои урологични процедури (катетеризация, ендоскопски манипулации, литотрипсия) могат временно да повишат албуминурията.

Уролозите трябва да разграничават процедурно-индуцирана от патологична албуминурия.

Албуминурията е ценен биомаркер не само в нефрологията, но и в урологичната практика – тя подпомага ранното разпознаване на бъбречно увреждане при инфекции, обструкции, тумори и при пациенти с комплексни метаболитни рискови фактори.

Нейното своевременно откриване позволява:

- навременно разпознаване на бъбречно увреждане;
- предотвратяване на прогресията към ХБЗ;
- цялостно подобряване на прогнозата при пациента.

Повишеното отделяне на албумин в урината отразява увреждане на гломерулната базална мембрана и нарушена функция на подоцитите [21]. С напредване на процеса настъпват промени и в тубулоинтерстициалната тъкан, което води до хронично възпаление и фиброза [22]. Характерен белег на диабетната нефропатия е гломерулната хиперфилтрация – състояние на повишено вътрегломерулно налягане, което с времето води до структурни промени в капилярната мрежа [23]. Нарушената тубулогломерулна обратна връзка, натриевата задръжка, системното възпаление и активирането на ренин-ангиотензиновата система допълнително ускоряват този процес. Дори лека степен на албуминурия (30–300 mg/g) е свързана с двукратно повишен риск от прогресия на ХБЗ и сърдечно-съдови събития

[24]. Това наложи нов подход: редовно проследяване на албумин-креатининовото съотношение (UACR) и активно лечение, насочено към неговата редукция.

Новите терапевтични възможности – SGLT2-инхибиторите

Дълги години основата на нефропротективната терапия беше блокадата на ренин-ангиотензиновата система (ACE инхибитори и ARB). Въпреки това, при значителна част от пациентите прогресията на заболяването продължаваше [25].

SGLT2-инхибиторите (дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин) представляват нов клас медикаменти, първоначално въведени като антидиабетна терапия, които днес се разглеждат като органопротективни средства с доказан ефект върху бъбреците и сърдечно-съдовата система [26].

Те блокират натриево-глюкозния котранспорт в проксималния тубул, което води до глюкозурия, натриуреза и осмотична диуреза. Резултатът е възстановяване на тубулогломерулната обратна връзка, намаляване на вътрегломерулното налягане и гломерулната хиперфилтрация [27].

Паралелно се наблюдават и антиинфламаторни и антифиброзни ефекти, както и подобряване на енергийния баланс на нефрона [28].



Фиг.1 Механизъм на действие на SGLT2-инхибиторите - блокират натриево-глюкозния котранспорт в проксималния тубул на бъбрека.

Цел.

Целта на този доклад е:

1. Да се проучат в научната литература и обобща клиничното значение на SGLT2-инхибиторите при лечението на пациентите с хронично бъбречно заболяване.

2. Да се представи личният клиничен опит с приложението на SGLT2-инхибитори (SGLT2i) и/или антагонисти на минералкортикоидния рецептор (MRA).

Материали и методи.

Направи се задълбочен анализ на последните проучвания, свързани с SGLT2-инхибиторите и антагонисти на минералкортикоидния рецептор (MRA) и тяхното влияние върху бъбречната функция.

Резултати

Клинични доказателства

1. Резултатите от DECLARE-TIMI 58.

Mosenzon и сътр. (Diabetes Care, 2021) анализират над 17 000 пациенти със захарен диабет тип 2. Лечението със SGLT2-инхибитор води до значимо понижение на албумин-креатининовото съотношение (UACR) във всички изходни категории [29].

-подобрене в категорията на UACR е отчетено при 45% по-висока честота;

-влошаване на албуминурията е намалено с 18%;

-ефектът е независим от гликемичния контрол.

2. Резултатите от DAPA-CKD.

Jongs и сътр. (Lancet Diabetes Endocrinol., 2021) включват 4304 пациенти с ХБЗ, от които 32% без диабет [30].

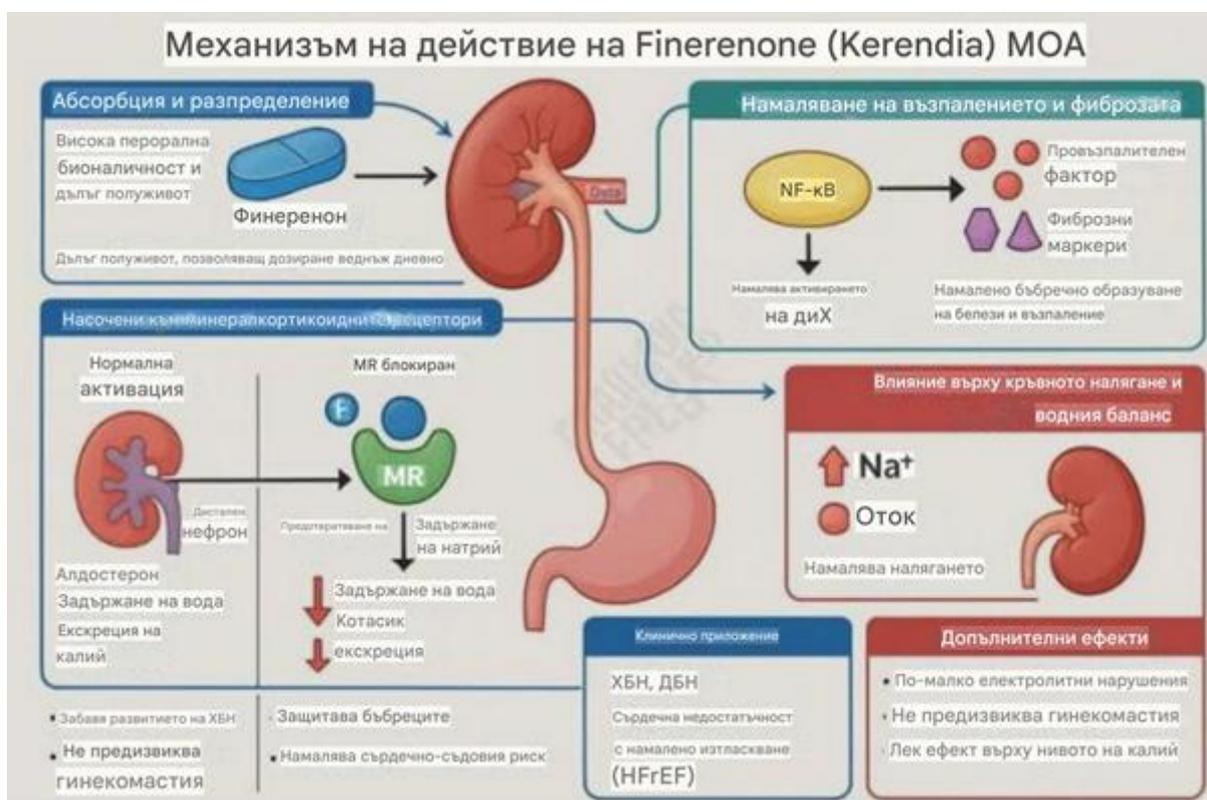
Резултатите показват, че SGLT2-инхибиторите:

- намаляват средната албуминурия с 29% спрямо плацебо ($p < 0.0001$);
- повишават вероятността за регресия на албуминурията с 81%;
- понижават риска от прогресия с 59%.

Комбинираната крайна точка (спад на $eGFR \geq 50\%$, терминална бъбречна недостатъчност или бъбречна/сърдечно-съдова смърт) е редуцирана с 39% [31].

Минералокортикоидни рецепторни антагонисти (MRAs) – нова посока в нефропротекцията

През последните години вниманието на нефролозите се насочи и към нестероидните селективните антагонисти на минералокортикоидния рецептор (MRAs), които играят ключова роля в намаляването на албуминурията и ограничаването на бъбречната фиброза [32].



Фиг.2 Механизъм на действие на Финеренон.

На Фиг.2 се показва механизма на действие на финеренон, който е лекарство, използвано за лечение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и сърдечна недостатъчност. Има висока орална бионаличност и дълъг полуживот, позволяващ дозиране веднъж дневно. Блокира минералокортикоидните рецептори (MR), предотвратявайки задържането на натрий и вода, и намалява NF-kB активацията, което води до по-малко възпаление и фиброза. Като резултат забавя прогресията на ХБЗ, предпазва бъбреците, намалява сърдечно-съдовия риск и не предизвиква гинекомастия.

3. Резултатите от големите проучвания FIDELIO-DKD и FIGARO-DKD показаха, че MRAs:

-намаляват албумин-креатининовото съотношение (UACR) с около 30% още през първите три месеца;

-понижават риска от комбинираната бъбречна крайна точка с 18%;

-редуцират риска от сърдечно-съдови събития с 14% [33, 34].

Данните сочат, че комбинирането на SGLT2-инхибитор с MRA има синергично действие, тъй като двата медикамента засягат различни, но взаимно допълващи се патофизиологични пътища –

SGLT2-инхибиторът повлиява хемодинамичните и метаболитните фактори, а MRA – възпалителните и фибротичните процеси.

Този синергичен ефект се разглежда като нов стандарт в индивидуализирания нефропротективен подход [35].

Според последните KDIGO 2022 препоръки, пациентите с персистираща албуминурия въпреки лечение с ACE/ARB трябва да бъдат оценявани за терапия с SGLT2-инхибитор и/или MRA [36].

Личен клиничен опит

В случаи с персистираща албуминурия въпреки стандартната терапия, добавянето на SGLT2-инхибитори (SGLT2i) и/или антагонисти на минералкортикоидния рецептор (MRA) води до допълнително понижение на албумин-креатининовото съотношение (UACR) и подобряване на метаболитните и хемодинамичните показатели.

Тези реални резултати потвърждават ефективността на комбинирания подход в ежедневната практика и неговото значение за забавяне на прогресията на бъбречната увреда.

GLT2-инхибиторите намаляват протеинурията (UACR), но ефектът е по-силен при пациенти с диабет, отколкото при пациенти без диабет, и зависи от началното ниво на албуминурия.

При пациенти с хронично бъбречно заболяване и тип 2 диабет средното относително намаление на UACR е ~30–35% .

При пациенти с хронично бъбречно заболяване без диабет същото намаление е по-слабо — около ~15% .

Има тенденция за $\geq 30\%$ редукция при пациенти на SGLT2-инхибитори (т.е. повече пациенти преминават в по-ниско албуминурично ниво).

Ефектът е относително последователен между различните SGLT2-инхибитори (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin).

Ранното намаление на UACR след стартиране на SGLT2i корелира с по-бавно дългосрочно спадане на eGFR и с по-добри бъбречни резултати.

Комбиниране с други антипротеинурични терапии (напр. нефро-специфични MRAs като finerenone) може да даде допълнително намаление на албуминурията.

Заклучение

SGLT2-инхибиторите и MRA представляват нова ера в лечението на хроничното бъбречно заболяване.

Днес разполагаме с цял спектър от ефективни терапевтични средства, които действат синергично за редукция на албуминурията, запазване на бъбречната функция и подобряване на сърдечно-съдовата прогноза.

Редукцията на албуминурията вече е не просто лабораторен маркер, а терапевтична цел.

Комбинираният подход с SGLT2-инхибитор и MRA осигурява цялостна органна защита и отваря нови възможности за пациентите с хронично бъбречно заболяване.

Днес можем с увереност да кажем, че разполагаме с достатъчно ефективни оръжия – терапии, които не само контролират заболяването, но променят неговото развитие и подобряват качеството на живот на нашите пациенти.

Библиография

- 1.WHO Global Health Estimates, 2022
- 2.IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2023

- 3.KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD
- 4.Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383:1436–1446.
- 5.Matsushita K et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:582–593.
- 6.Чолакова, Зл., Н. Миринчев, Клапи на задна уретра тип 1 и тип 2 при възрастен мъж, Black Sea Journal of Medicine and Public Health, Vol. 1, 2023
- 7.Николай Миринчев, Златка Чолакова, Рядък случай на емфизематозен пиелонефрит, Бургаски медицински журнал, Бр. 3, 11-22
- 8.Николай Миринчев, Златка Чолакова, Три редки случая на късно установени клапи на задна уретра(КЗУ) при възрастни, Сп. Уронет, бр 2, 2019, ISSN 1312-1960, стр. 73-74
- 9.Николай Миринчев, Златка Чолакова, Миниинвазивно перкутанно лечение с аспирационен шафт при пациент с пиелонефроза след тригоноколостомия, Сп. Уронет, бр 2, 2020, ISSN 1312-1960, 59-62
10. Николай Миринчев, Златка Чолакова, Лабиална фузия при жени след менопауза, съпроводена със затруднено уриниране, инконтиненция на урината и хидронефроза, УРОЛОГИЯ И ЕНДОУРОЛОГИЯ” ISSN-2535-0560, том 29, брой 4/2023, 81-85
- 11.Чолакова, Зл., Н. Миринчев, Спасителна трансуретрална лазерна хирургия с тулиев лазер: обещаващ подход при авансирал карцином на пикочния мехур с паранеопластичен синдром и тежка тромбоцитопения, Black Sea Journal of Medicine and Public Health, ISSN: 2738-8654, Vol. 2, 2023, 1-7
- 12.Златка Чолакова, Николай Миринчев, Тулиум лазер асистирана ретроградна интратренална хирургия при ниско рисков пациент с уротелен карцином на горен уринарен тракт и синхронен карцином на пикочен мехур-начален опит, УРОНЕТ, Бр.1 2023г., 17-23
- 13.Чолакова, Зл., Н. Миринчев, Спасителна трансуретрална лазерна хирургия с тулиев лазер: обещаващ подход при авансирал карцином на пикочния мехур с паранеопластичен синдром и тежка тромбоцитопения, Сборник резюмета, Трети есенен медицински форум, 03-04 ноември 2023 г. Бургас, стр. 7-
- 14.Златка Чолакова, Николай Миринчев, Усложнения на ретроградната интратренална хирургия: цялостен преглед, Бургаски медицински журнал, Бр. 3, 23-30
- 15.Златка Чолакова, Николай Миринчев, ЛЕЧЕНИЕ НА ИНКЛАВИРАН УРЕТЕРАЛЕН КОНКРЕМЕНТ ПРИ ПАЦИЕНТ СЪС СПИНАЛНА ДЕФОРМАЦИЯ В МОДИФИЦИРАНА ЛИТОТОМНА ПОЗИЦИЯ, Бургаски медицински журнал, ISSN: 2815-4649, Vol. 1, 2024, 27-31
- 16.Николай Миринчев, Златка Чолакова, СЪВРЕМЕННО МИНИИНВАЗИВНО И ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНАТА ПРОСТАТНА ХИПЕРПЛАЗИЯ С УМЕРЕНИ ДО ТЕЖКИ СИМПТОМИ НА ДОЛНИТЕ ПИКОЧНИ ПЪТИЩА, Бургаски медицински журнал, ISSN: 2815-4649, Vol. 2, 2024, 16-29
- 17.Cholakova, Z., Mirinchev, N. (2022, October). 3D Technologies in Urological Practice. Application of Software for 3D Processing in Urological Practice. In The International Symposium on Bioinformatics and Biomedicine (pp. 205-215). Cham: Springer Nature Switzerland.
- 18.Миринчев, Н. З. Чолакова, Двустранен едноактен уретроскопски подход при пациенти в обструктивна анурия от билатерална уретеролитиаза, Сп. Урология и ендouroлогия, т.28, бр. 4, 2022
- 19.Николай Миринчев, Златка Чолакова, Приложение на Тулиум лазера при пациенти на антикоагулантна и антиагрегантна терапия в лечението на доброкачествената простатна хиперплазия – литературен преглед, Сп. Урология и ендouroлогия, т.30, бр. 1, 2024, 5-9
- 20.Николай Миринчев, Златка Чолакова, Комбинирана интратренална хирургия при дългосрочна комплицирана уретеролитиаза, Сп. Уронет, бр 2, 2020, ISSN 1312-1960, 55-58
- 21.Jefferson JA et al. Kidney Int. 2008;74(1):22–36.
- 22.Bakris GL et al. Diabetologia. 2020;63(2):248–257.
- 23.Tonneijck L et al. Diabetologia. 2018;61:2108–2117.
- 24.Gerstein HC et al. Circulation. 2019;139:830–843.

25. Brenner BM et al. *N Engl J Med.* 2001;345:861–869.
26. Zelniker TA et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2089–2109.
27. Vallon V et al. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1321–1396.
28. Heerspink HJL et al. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1475–1487.
29. Mosenson O et al. *Diabetes Care.* 2021;44(9):2153–2161.
30. Jongs N et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:755–766.
31. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–1446.
32. Agarwal R et al. *Am J Kidney Dis.* 2023;82(2):203–213.
33. Bakris GL et al. *N Engl J Med.* 2020;383:2219–2229. (FIDELIO-DKD)
34. Pitt B et al. *N Engl J Med.* 2021;385:2252–2263. (FIGARO-DKD)
35. Filippatos G et al. *Eur Heart J.* 2022;43(24):2314–2327.
36. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD.