

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ

ХБП-ассоциированного зуда (ХБП-аЗ) у диализных пациентов



ОБОСНОВАНИЕ

ХБП-аЗ определяется как зуд, вторичный по отношению к заболеванию почек, который не может быть объяснен другими причинами



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Зуд широко распространен и встречается у **80% диализных пациентов**, при этом почти **40% испытывают зуд от умеренного до сильного**



БРЕНА

Зуд может быть изнурительным, и ассоциирован с более низким качеством жизни, повышенными рисками инфекций, госпитализации и даже смерти

Пациенты с тяжелым зудом чаще пропускают процедуры диализа или отказываются от диализа, чем пациенты с легкими симптомами или их отсутствием



ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ



Адаптировано из Reszke et al. Toxins 2021; 13: 3



ПОСЛЕДСТВИЯ & ВЛИЯНИЕ



Нарушения сна

Утомляемость



Снижение работоспособности, качества взаимоотношений и самооценки

Депрессия



Боль



Плохая приверженность к диализу и медикаментозному лечению



Риск инфекций



Госпитализации (сердечно-сосудистые, инфекционные и дерматологические осложнения)

ДИАГНОЗ И ОЦЕНКА

ХБП-ассоциированного зуда (ХБП-аЗ) у диализных пациентов



ВВЕДЕНИЕ

Клиническая картина

Проявления ХБП-аЗ разнообразны по интенсивности и продолжительности; закономерность распределения отсутствует: так, некоторые пациенты сообщают о генерализованном зуде, некоторые - об ограниченных участках

Недооценка

Медицинские работники часто недооценивают распространенность зуда. **Причин несколько:** возможно, пациенты никогда не обсуждали зуд с врачом; недостаточное внимание или оценка зуда и его влияния со стороны клиницистов; отсутствие рутинной оценки симптомов

Недостаточное лечение

По результатам одного опроса (DOPPS), **20% пациентов с тяжелым зудом не получали лечения**



ОЦЕНКА

Необходим подробный сбор анамнеза: Расспросить о симптомах зуда; проанализировать ранее существовавшие кожные заболевания и исключить причины, не связанные с ХБП (например, лекарственный зуд; сопутствующие дерматологические или ревматологические заболевания)

Провести лабораторный скрининг: Оценка метаболических факторов риска и нарушений (напр., С-реактивный белок, кальций-фосфорный обмен, ферритин), параметры диализа (Kt/V) и исключение других вероятных причин хронического зуда

Рассмотреть возможность использования инструментов репортирования для пациентов, валидированных для ХБП-аЗ: Существует два типа инструментов, одномерные и многомерные

Одномерные: Субъективные шкалы для измерения тяжести зуда

Многомерные: Шкалы, используемые для определения влияния зуда на качество жизни. Это может быть полезно для пациентов, которым трудно выразить тяжесть своего состояния линией или числом.



ВАЛИДИРОВАННЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ

Одномерные

- Числовая рейтинговая шкала (ЧРШ): Пациент оценивает тяжесть зуда по числовой шкале от 1 до 10
- Визуальная аналоговая шкала (ВАШ): Пациент рисует линию, соответствующую уровню зуда
- Вербальная оценочная шкала (ВОШ): Пациентов оценивают, используя 5 степеней тяжести зуда
- Q-20 KDQOL-36: Опросник из 43 специфичных для заболеваний почек вопросов, включая вопрос 20, оценивающий зуд за последние 4 недели

Многомерные

- Самостоятельная оценка тяжести заболевания
- 5-D шкала зуда: Валидирована для анализа течения зуда
- Skindex-10: Валидирована для оценки интенсивности зуда
- Itch Medical Outcomes Study: оценивает нарушения сна

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ХБП-ассоциированного зуда (ХБП-аЗ) у диализных пациентов



ПАТОБИОЛОГИЯ

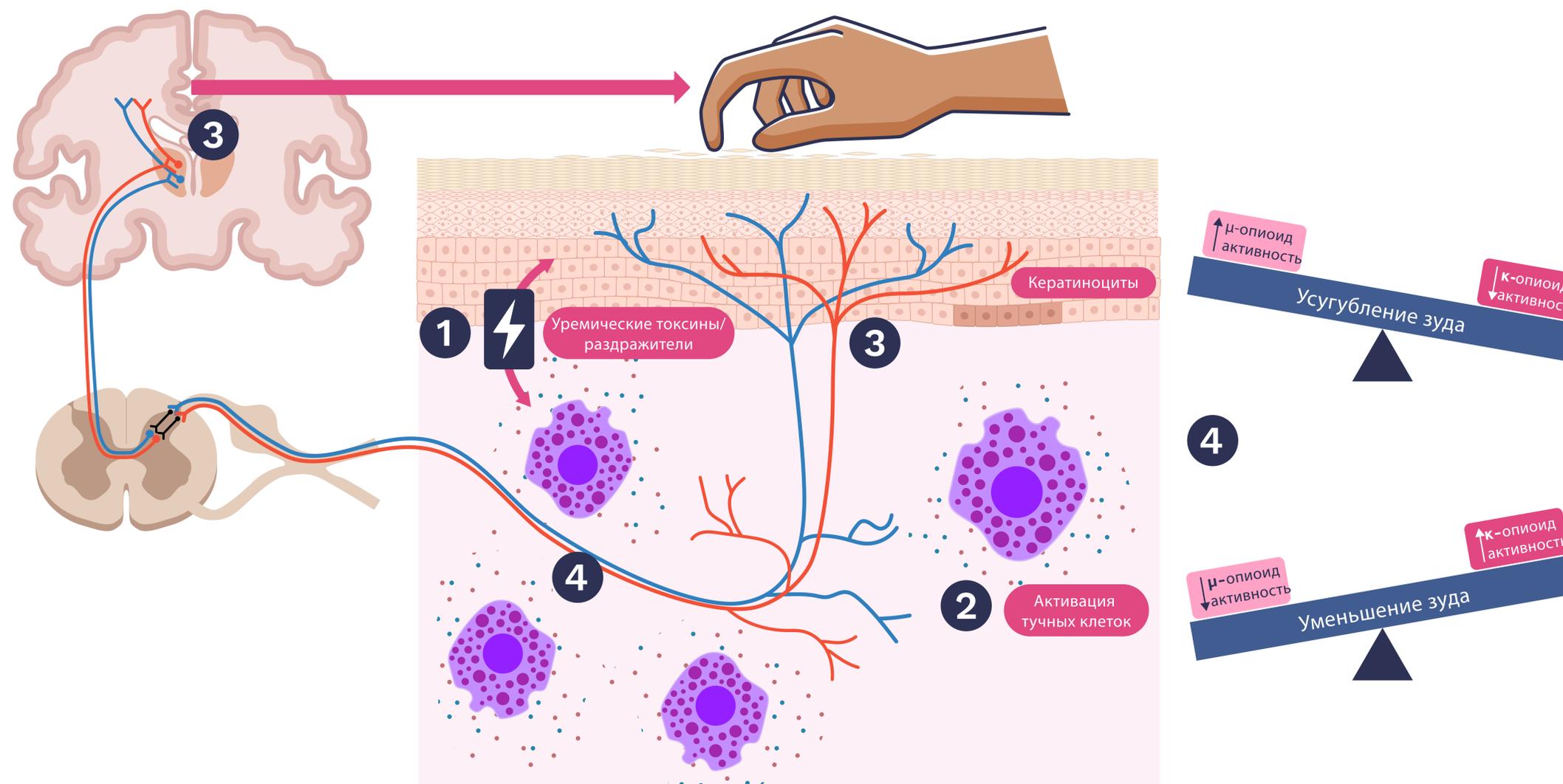
Этиология ХБП-аЗ не до конца изучена, однако патогенез, вероятно, является многофакторным

В развитие зуда вовлечены различные пути, включая:

- 1** Отложение уремических токсинов в коже и подкожно-жировой клетчатке (таких как витамин А, алюминий, кальций, фосфор и магний)
- 2** Дисрегуляция иммунного ответа и воспаление
- 3** Периферическая нейропатия вследствие дисавтономии, а также центральная нейропатия, затрагивающая головной мозг
- 4** Нарушение регуляции эндогенной опиоидной системы: дисбаланс μ -опиоидных рецепторов (МОР), стимуляция которых вызывает зуд, и κ -опиоидных рецепторов (КОР), стимуляция которых подавляет зуд



МЕХАНИЗМ



Адаптировано из: Sutaria N et al. J Am Acad Dermatol 2022; 86: 19, 22

ЛЕЧЕНИЕ (1)



ХБП-ассоциированного зуда (ХБП-аЗ) у диализных пациентов



ВЕДЕНИЕ

Подходы к ведению

Было предложено множество стратегий лечения, но их эффективность при ХБП-аЗ ограничена. Было высказано предположение, что облегчение двух или более похожих симптомов (кластеров симптомов) может уменьшить тяжесть других, включая зуд, связанный с диализом.

Возможные пути лечения ХБП-аЗ:

- Оптимизация диализной программы
- Оптимизация показателей МКН-ХБП
- Рассмотрите местное и системное лечение
- Рассмотрите альтернативные методы лечения



ОПТИМИЗАЦИЯ

Оптимизация диализной программы

Увеличение дозы диализа (Kt/V) может способствовать улучшению клиренса уремических токсинов, хотя не сообщалось о связи более высокой дозы и меньшей степени выраженности зуда.

Аналогичным образом применение high flux диализаторов вместо low flux и биосовместимых мембран вместо бионесовместимых может снизить тяжесть зуда

Оптимизация МКН-ХБП

Высказывались предположения о связи ХБП-аЗ с высокими значениями кальция, фосфора и ПТГ, однако это не нашло подтверждения

Клиницистам рекомендуется придерживаться целевых показателей МКН-ХБП, установленных KDIGO



ТЕРАПИЯ

Оптимизация ухода за кожей

- Эмоленты: поскольку сухость кожи (ксероз) является распространенной, смягчающие средства с высоким содержанием воды могут облегчить состояние
- Другие препараты местного действия: прамоксин, капсаицин, кромолин-натрий, гамма-линоленовая кислота, серицин, витамин D, ментол, каннабиоиды

Системная терапия

- Противосудорожные препараты, такие как габапентин и прегабалин, которые модулируют кальциевые каналы и ингибируют высвобождение медиатора зуда, а также антидепрессанты, такие как сертралин, использовались off-label в качестве лечения ХБП-аЗ. Тем не менее, есть опасения по поводу возможного неправильного использования первого
- Дифеликефалин, агонист κ -опиоидных рецепторов, в настоящее время является единственным препаратом, одобренным US FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения умеренного и сильного зуда, связанного с ХБП, у взрослых, получающих лечение диализом



Адаптировано из: Martin CE., et al. Can J Kidney Health Dis 2020; 7:2054358120954024

ЛЕЧЕНИЕ (2)



ХБП-ассоциированного зуда (ХБП-аЗ) у диализных пациентов



СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Системную терапию следует рассматривать в случае субоптимального ответа на местные препараты.

Препараты, применяемые для лечения периферической нейропатии, такие как габапентин или прегабалин, уменьшают зуд. Следует тщательно контролировать дозы, поскольку частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость

Получила широкое признание роль опиатных рецепторов в патогенезе ХБП-аЗ. Считается, что существует дисбаланс активации между системами μ -опиоидных рецепторов (MOR) и κ -опиоидных рецепторов (KOR). Стимуляция MOR усиливает зуд, а стимуляция KOR подавляет его

Новый селективный периферический агонист KOR, дифеликефалин, продемонстрировал эффективность в снижении интенсивности зуда и улучшении качества жизни. Потенциал злоупотребления низкий, поскольку агонисты KOR не вызывают эйфории



РОЛЬ ОПИАТНОЙ СИСТЕМЫ



Такие препараты двойного μ -антагонист/ κ -агонистического действия, как налбуфин и буторфанол, не изображены выше.

Адаптировано из: Lipman ZM and Yosipovitch G. Expert Opin Pharmacother. 2021; 22:551

Исследование KALM-1: 378 гемодиализных пациентов с умеренным и тяжелым зудом, дифеликефалин vs плацебо

Уменьшение интенсивности зуда (WI-NRS)	51.9% vs 30.9%
Средняя разность \pm SD по шкале 5D itch	-5.0 ± 0.3 vs -3.7 ± 0.3
Средняя разность \pm SD по шкале Skindex-10	-17.2 ± 1.3 vs -12.0 ± 1.2

Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, головокружение и рвота

Аналогичные результаты после обобщенного с результатами многонационального исследования KALM-2 анализа данных также свидетельствуют об эффективности дифеликефалина в снижении зуда и улучшении качества жизни, которые сохранялись более продолжительное время (1 год)



АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Сертралин: Для лечения зуда применялись антидепрессанты, в частности, применение сертралина приводило к снижению оценки зуда

UV-B фототерапия: Призвана снизить уровень провоспалительных цитокинов и продемонстрировала эффективность у пациентов с рефрактерным ХБП-аЗ

Предполагалось, что **иглоукалывание** и **точечный массаж** могут уменьшить зуд за счет активации парасимпатической системы; в нескольких исследованиях были получены положительные результаты

Предполагается, что **добавки омега-3 жирных кислот** могут уменьшать воспаление путем коррекции дефицита незаменимых жирных кислот

Аэробные интрадиализные нагрузки и психотерапия могут рассматриваться как дополнительные методы снижения стресса для борьбы с любыми неприятными симптомами, включая зуд