

Почки

Флагман нефрологии

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Мультидисциплинарный специализированный
научно-практический журнал
Основан в сентябре 2012 года
Периодичность выхода: 4 раза в год

1 (7) • 2014

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 1 (7), 2014

ISSN 2307-1257

Підписний індекс 68277



Соучредители:

Национальная медицинская академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика
Иванов Д.Д.
Заславский А.Ю.

Шеф-редактор *Заславский А.Ю.*
Заведующая редакцией *Брандис Т.Я.*
Заместитель заведующей редакцией *Куприненко Н.В.*

Адреса для обращений

По вопросам подписки
info@mif-ua.com
тел. +38 (062) 338-21-11

По вопросам размещения рекламы и информации
о лекарственных препаратах
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

Російською, українською та англійською мовами

Реєстраційне свідоцтво КВ № 19043-7833Р.
Видано Державною реєстраційною службою України
29.05.2012 р.

Матеріали номера затверджені на засіданні вченої ради
НМАПО імені П.Л. Шупика 12.02.2014 р., протокол № 2

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 14,18
Тираж 10 000 прим. Зам. № 23919

Адреса редакції:
83030, м. Донецьк, а/с 1347
Тел./факс: +380(62) 338-21-11.
E-mail: medredactor@bk.ru
(Тема: До редакції журналу
«Нирки»)
www.mif-ua.com

Видавець Заславський О.Ю.
83102, м. Донецьк, пр. Ленінський, 25/126
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

ПП «Астро»
83001, м. Донецьк, вул. Артема, 63а
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2047 від 24.12.2004

Главный редактор

Иванов Д.Д.

Редакционный совет

Антипкин Ю.Г. (Киев)

Возианов С.А. (Киев)

Вороненко Ю.В. (Киев)

Дзяк Г.В. (Днепропетровск)

Коваленко В.Н. (Киев)

Никоненко А.С. (Запорожье)

Тронько Н.Д. (Киев)

Пыриг Л.А. (Киев)

Cannata-Andia Jorge B. (Испания)

Rostaing L. (Франция)

Tsakiris D. (Греция)

Редакция не всегда разделяет мнение автора публикации. Ответственность за достоверность фактов, собственных имен и другой информации, использованной в публикации, несет автор. Перепечатка и другое воспроизведение в какой-либо форме в целом или частично статей, иллюстраций или других материалов разрешены только при предварительном письменном согласии редакции и с обязательной ссылкой на источник. Все права защищены.

© НМАПО ім. П.Л. Шупіка, 2014
© Іванов Д.Д., 2014
© Заславський О.Ю., 2014

ЗМІСТ

CONTENTS

Сторінка редактора	5	Editor's Page	5
РЕДАКЦІЙНА РАДА		EDITORIAL BOARD	
Поздравляем с днем рождения членов редакционного совета!	6	Happy Birthday to the Members of the Editorial Board!	6
ДІАЛОГ ІЗ ЧИТАЧЕМ		DIALOGUE WITH READER	
Дорогие читатели!	9	Dear Readers!	9
ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ		GUEST ARTICLES	
<i>Ротова С.О.</i> Сучасна стратегія застосування малобілкової дієти з нефропротекторною метою	10	<i>Rotova S.O.</i> The Current Strategy of Using Low-Protein Diet with Nephroprotective Purpose	10
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ		ORIGINAL ARTICLES	
<i>Марченко Т.В., Морозов Ю.А., Долецкая Л.Г.</i> Функциональное состояние единственной почки после нефрэктомии у живых доноров родственной почки: так ли все просто?	18	<i>Marchenko T.V., Morozov Yu.A., Doletskaya L.G.</i> Functional Status of Solitary Kidney After Nephrectomy in Living Donors of Related Kidney: Is All That Simple?	18
<i>Sébastien Maggioni, Eric Faubel, Martine Hermelin, Asma Allal, Lionel Rostaing</i> Иммуноадсорбция и ее применение для десенсибилизации несовместимого трансплантата почки у кандидатов, которые имеют потенциально живого донора	23	<i>Sébastien Maggioni, Eric Faubel, Martine Hermelin, Asma Allal, Lionel Rostaing</i> Immunoadsorption and Its Application for Desensitizing Incompatible Kidney Transplant Candidates Who Have a Potential Living Donor	23
ТЕМА НОМЕРУ		COVER STORY	
<i>John Cunningham, Mariano Rodriguez, Piergiorgio Messa</i> Магний при хронической почечной недостаточности 3-й и 4-й стадии и у диализных пациентов	25	<i>John Cunningham, Mariano Rodriguez, Piergiorgio Messa</i> Magnesium in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4 and in Dialysis Patients	25
НАСТАНОВИ		GUIDELINES	
Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете-2014 (выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2014)	42	Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus-2014 (Excerpts from Summarizing Part of ADA 2014 Guidelines)	42
<i>Paul A. James, Suzanne Oparil, Barry L. Carter, William C. Cushman, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Joel Handler, Daniel T. Lackland, Michael L. Le Favre, Thomas D. MacKenzie, OluGbenga Ogedegbe, Sidney C. Smith Jr, Laura P. Svetkey, Sandra J. Taler, Raymond R. Townsend, Jackson T. Wright Jr, Andrew S. Narva, Eduardo Ortiz</i> Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб. Звіт членів робочої групи, обраних до складу Восьмого національного об'єднаного комітету (Eighth Joint National Committee, JNC 8)	46	<i>Paul A. James, Suzanne Oparil, Barry L. Carter, William C. Cushman, Cheryl Dennison-Himmelfarb, Joel Handler, Daniel T. Lackland, Michael L. Le Favre, Thomas D. MacKenzie, OluGbenga Ogedegbe, Sidney C. Smith Jr, Laura P. Svetkey, Sandra J. Taler, Raymond R. Townsend, Jackson T. Wright Jr, Andrew S. Narva, Eduardo Ortiz</i> 2014 Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)	46
Клінічна практична настанова KDIGO із ведення дисліпідемії при ХХН (резюме рекомендацій)	57	KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (Summary of Recommendation Statements)	57
ОГЛЯДИ		REVIEWS	
<i>Домбровский Я.А., Иванов Д.Д.</i> Кандесартан в нефрологической практике	61	<i>Dombrovsky Ya.A., Ivanov D.D.</i> Candesartan in Nephrological Practice	61
НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ		TO HELP THE PRACTITIONER	
Препараты альфа-эритропоэтина в лечении и профилактике анемии у пациентов с хронической болезнью почек	65	Alpha-Erythropoietin Drugs in the Treatment and Prevention of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease	65
Коррекция анемии и интоксикации препаратами церулоплазмينا у пациентов с хронической болезнью почек	71	Correction of Anemia and Intoxication with Ceruloplasmin Preparations in Patients with Chronic Kidney Disease	71

Медикаментозное лечение мочекаменной болезни при помощи цитратной терапии.....	74
--	----

СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

<i>Иванова М.Д.</i> Роль левокарнитина в системной терапии пациентов различного профиля и пациентов на хроническом гемодиализе.....	81
<i>Vivencio Barrios, Carlos Escobar</i> Азилсартан медоксомил в лечении артериальной гипертензии: наиболее эффективный блокатор рецепторов ангиотензина? ...	85

ФІТОТЕРАПІЯ В УРОЛОГІЇ Й НЕФРОЛОГІЇ

Фитотерапия неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у женщин как альтернатива антибиотикотерапии: результаты экспериментального исследования.....	99
---	----

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПРАКТИКУМ

Нові фармакологічні підходи в лікуванні люпус-нефриту	101
---	-----

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозиум № 164 «Дисліпідемія при ХХН»	103
Симпозиум № 165 «Діабетична хвороба нирок у світлі настанов ADA, 2014»	106
Симпозиум № 166 «Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб».....	108

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Пам'ятка пацієнта з анемією.....	111
----------------------------------	-----

ДАЙДЖЕСТ

Долгосрочное исследование пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и умеренным нарушением функции почек показывает, что дапаглифлозин снижает массу тела и артериальное давление, но не улучшает гликемический контроль.....	112
Долгосрочные риски для доноров почек.....	112
Фенофибрат и почечные болезни.....	112
Прогнозирование смертности у гемодиализных больных. Сравнение методов УЗИ легких, данных биоимпеданса и параметров эхокардиографии.....	113
Чрескожная почечная денервация для лечения резистентной артериальной гипертензии.....	113
Острое повреждение почек и смерть, связанные с блокадой ренин-ангиотензиновой системы в кардиоторакальной хирургии. Метаанализ обсервационных исследований.....	114

Подписка — 2014	115
Вниманию авторов	117
Медицинская книга	118
Анкета читателя	122

Drug Treatment of Urolithiasis Using Citrate Therapy	74
--	----

MODERN PHARMACOTHERAPY

<i>Ivanova M.D.</i> Role of Levocarnitine in Systemic Therapy of Patients with Various Pathology and Patients on Chronic Hemodialysis	81
<i>Vivencio Barrios, Carlos Escobar</i> Azilsartan Medoxomil in the Treatment of Hypertension: the Definitive Angiotensin Receptor Blocker?	85

PHYTOTHERAPY IN UROLOGY AND NEPHROLOGY

Phytotherapy for Uncomplicated Lower Urinary Tract Infections in Women as an Alternative to Antibiotic Therapy: Results of an Experimental Study	99
--	----

PHARMACOLOGY WORKSHOP

New Pharmacological Approaches to the Treatment of Lupus Nephritis.....	101
---	-----

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 164 «Dyslipidemia in CKD»	103
Symposium № 165 «Diabetic Kidney Disease in Terms of ADA 2014 Guidelines»	106
Symposium № 166 «Evidence-Based Guidelines 2014 on the Treatment of High Blood Pressure in Adults»	108

FOR OUR PATIENTS

Alert Card for a Patient with Anemia	111
--	-----

DIGEST

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	112
Long-Term Risks for Kidney Donors.....	112
Fenofibrate and Renal Diseases	112
Predicting Mortality in Haemodialysis Patients. A Comparison between Lung Ultrasonography, Bioimpedance Data and Echocardiography Parameters	113
Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension	113
Acute Kidney Injury and Death Associated With Renin Angiotensin System Blockade in Cardiothoracic Surgery. A Meta-Analysis of Observational Studies.....	114

Subscription — 2014	115
Information for Authors.....	117
Medical Book.....	118
Reader's Questionnaire	122

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера — «Учимся ценить бескорыстие». Вот к нему итальянская притча.

Однажды пришел цветочник к парикмахеру постричься. Когда ему надо было платить, парикмахер сказал:

— Я не могу взять деньги. На этой неделе я стрижу на общественных началах.

Цветочник поблагодарил его и ушел. На следующее утро, когда парикмахер пришел открыть свое заведение, перед дверью он нашел благодарственное письмо и двенадцать роз.

Затем пришел постричься пекарь, но когда он хотел заплатить, парикмахер сказал:

— Я не могу взять деньги. На этой неделе я стрижу на общественных началах.

Пекарь, довольный, ушел. На следующее утро парикмахер обнаружил у двери благодарственное письмо и двенадцать пирожных.

Пришел стричься сенатор, и когда собрался платить, парикмахер опять-таки сказал:

— Я не могу взять деньги. На этой неделе я стрижу на общественных началах.

Сенатор обрадовался и ушел. На следующий день, когда парикмахер пришел на работу, у двери стояло двенадцать сенаторов, пятнадцать советников, мэр и несколько министров, жена мэра и шестеро детей — все на бесплатную стрижку.

Бескорыстие является ценностью.

**С уважением, главный редактор
профессор Д. ИВАНОВ**



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ ЧЛЕНОВ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА!



20 января

Вороненко Юрий Васильевич — ректор Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (2002), заведующий кафедрой управления здравоохранением академии (2004), доктор медицинских наук (1991), профессор (1991), академик Национальной академии медицинских наук Украины (2011), действительный член Академии наук высшего образования Украины (1996), Европейской академии естественных наук (2008), АМН Польши (2003) и Международной академии медицины имени Альберта Швейцера (2003), заслуженный деятель науки и техники Украины (1999), лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники (1997). <http://nmapo.edu.ua/ru/administration/rector>



24 января

ROSTAING Lionel, M.D., Ph.D. — профессор (1999), руководитель отделения нефрологии, диализа и трансплантации органов университетского госпиталя г. Тулузы, Франция (2008). Член International Society of Nephrology — ISN (1997), European Society of Dialysis, Transplantation, and Nephrology — EDTA (1997), American Society of Nephrology — ASN (1997), American Transplant Society — ATS (1997), European Society of Organ Transplantation — ESOT (1999), French Society of Hemapheresis (Société Française d'Hémaphèrese: SFH): 2010, European Society of Artificial Organs (ESA0): 2013. <http://www.zoominfo.com/#!search/profile/person?personId=336070189&targetid=profile>



2 февраля

Коваленко Владимир Николаевич — директор Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско (1988), доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук Украины (2010), заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники (http://persons-info.com/index.php?v_ddb=2&v_mmb=2&res_mode=740&pid=73456).





28 февраля

Тронько Николай Дмитриевич — директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко (1986), заведующий кафедрой эндокринологии НМАПО имени П.Л. Шупика (2003), доктор медицинских наук (1984), профессор, член-корреспондент НАН Украины (1992), академик Национальной академии медицинских наук (2010), заслуженный деятель науки и техники Украины (1994), президент Ассоциации эндокринологов Украины, главный эндокринолог МЗ Украины, президент Украинской диабетической федерации. <http://www.wobi.ru/t/tronko-nikolaj-dmitrievich/>



1 марта

Пыриг Любомир Антонович — профессор кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, член-корреспондент НАН Украины (1991), академик НАМН (1993), заведующий кафедрой нефрологии Киевской медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (1995–2010), руководитель клиники терапевтической нефрологии (1973–2002), заместитель директора по научной работе (1976–1990) Института урологии и нефрологии АМНУ (1973–1995); президент Всеукраинского врачебного общества (с 1990); президент Украинской ассоциации нефрологов (1982–2005); президент Всемирной федерации украинских врачебных обществ (с 2000), заместитель председателя Украинского международного комитета по вопросам науки и культуры при НАНУ (с 2000), член Комиссии по вопросам биоэтики, депутат Верховной Рады Украины (1990–1994), почетный член Украинского врачебного общества Северной Америки, председатель подкомиссии по вопросам сохранения генофонда нации (2001). http://uk.wikipedia.org/wiki/Пыриг_Любомир_Антонович



ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>

Офіційний партнер: Mercedes-Benz

Соціальний партнер:

Міжнародні партнери:



Партнери:



50 науково-практичних заходів

600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

16 000 фахівців

! передбачена видача сертифікатів

MEDICAEXPO | **PHARMAEXPO**
МІЖНАРОДНА | МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я | ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС* «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердженого МОЗ України та НАМН України (Розділ «Конгреси», № 5, с. 8)

У рамках Конгресу**:

16 квітня

Науково-практична конференція «Немедикаментозні методи лікування в нефрології»

Організатори: ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Українська асоціація нефрологів

** У програмі можливі зміни та доповнення



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS



СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: ☎ +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: ☎ +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы стали получать от вас отклики через Интернет, соцсети, профессиональные сайты и анкету читателя. В этот раз мы хотели бы прокомментировать ваши анкеты. Михаила Алексеевича Корчинского заинтересовали материалы руководства KDIGO, 2012, раздел «Фитотерапия в урологии и нефрологии», материалы последипломного образования и дайджеста. Автор письма оценил 2-й номер журнала как интересный и информативный, отметив большое количество полезного материала для практического врача. Доктор М.А. Корчинский хотел бы видеть материалы о достижениях в патофизиологии почек и их практическом применении, современной лабораторной ранней диагностике почек и дискуссионных вопросах — pro et contra.

Профессор Анатолий Геннадьевич Буявых написал на наш журнал на 2014 год. Он рекомендует редакции использовать меньше иностранных слов (рубрик), и мы постараемся это делать, хотя планируем представлять иностранных авторов также на языке оригинала, что является требованием наукометрических баз. Как вы знаете, коллеги, журнал вошел в 2 наукометрические базы, сделав таким образом заявку на цитируемость авторов и независимую оценку нашего труда. Пожелание проф. А.Г. Буявых о знакомстве с российскими журналами мы постараемся реализовывать, печатая статьи авторов из России (что делаем уже в этом номере, кстати, пригласив Ю.А. Морозова выступить с докладом на Дне почки) и через нефрологический сайт www.nephrology.kiev.ua (которому уже 11 лет), где размещен баннер нашего партнера из Санкт-Петербурга — журнала «Нефрология».

Врач-нефролог Галина Ивановна Лавриненко, оценивая заинтересовавшие ее материалы в 3-м номере журнала «Почки» за 2013 год, хотела бы увидеть на страницах издания работы о лечении артериальной гипертензии у больных с ХБП 3–5-й ст.,

недиализной 5-й ст. ХБП и после пересадки почки, о возможностях медикаментозной терапии у беременных с ХБП при обострении гломерулонефрита, возможностях коррекции хронической дисфункции трансплантированной почки. Лечение артериальной гипертензии при различных стадиях ХБП в руководствах не раскрыто, скорее нам следует опираться на инструкции возможного использования антигипертензивных препаратов в зависимости от СКФ, мы подумаем о таком материале в журнале. Особенности у беременных, к сожалению, не прописаны в целом, что связано с отсутствием таких материалов в связи с неэтичностью исследований у таких пациентов. Оценку особенностей у пациентов после трансплантации мы начинаем с Дня почки, куда пригласили проф. Р.О. Зогробьяна — руководителя отдела трансплантации почки Национального института хирургии имени А. Шалимова.

Врач высшей квалификационной категории Матрена Антоновна Пшеничная положительно оценила пять материалов 4-го номера журнала «Почки» за 2013 год, поставив «5» за прочитанный номер. Спасибо вам! Матрена Антоновна хотела бы увидеть статьи по санаторно-курортному лечению, что мы постараемся сделать в 2014 году.

Уважаемые читатели! Нам очень важна оценка материалов журнала, обратная связь с вами, так как мы пишем для вас. Мы благодарны за ваши «пятерки» и понимаем, что во многом это аванс на будущее. Вспоминайте о нас в социальных сетях, участвуйте в семинарах последипломного образования (которых уже 16) на сайте <https://do.inmeds.org.ua/course/>, наших реестровых конференциях (День почки 14 марта и Нефрологическая академия REENA 12 сентября в НМАПО имени П.Л. Шупика). Будьте с нами!

С уважением,
главный редактор Д. ИВАНОВ □

РОТОВА С.О., к.м.н., доцент кафедри нефрології та нирково-замісної терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ ЗАСТОСУВАННЯ МАЛОБІЛКОВОЇ ДІЄТИ З НЕФРОПРОТЕКТОРНОЮ МЕТОЮ

Протягом останніх років спостерігається значне збільшення кількості людей, які страждають від захворювань нирок. Однією з актуальних проблем нефрології на сьогодні залишається покращення якості та подовження тривалості життя хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Дієта є важливим компонентом консервативного лікування і вторинної профілактики на всіх етапах еволюції ХХН. У світі все частіше звертають увагу на стан нутриційного статусу цієї категорії хворих, оскільки його порушення є додатковим фактором виникнення ранніх ускладнень і підвищення рівня смертності.

Дотримання дієтичних обмежень і водночас збереження повноцінного раціону харчування для забезпечення енергетичних потреб організму є важливим для хворих, які лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ), дозволяючи зберегти задовільний стан хворого протягом тривалого часу лікування, попередити розвиток і прогресування ускладнень.

При недостатньому харчуванні може розвинути білкова та енергетична недостатність (синдром недоїдання — мальнутриція), що супроводжується схудненням, м'язовим дефіцитом, зменшенням концентрації альбуміну та трансферину, відповідно, погіршує самопочуття пацієнта, ускладнює лікування анемії.

Пацієнти з розладами нутриційного статусу, які лікуються методами ЗНТ, частіше й довше хворіють на інфекційні захворювання, відповідно, збільшується ризик смертності. Таким чином, проблема потребує уваги, відповідних знань медичного персоналу і пацієнтів, які повинні дотримуватися обмежень.

Основними задачами дієтичного лікування при ХХН є:

- зменшення вживання білка з їжею;
- контроль споживання рідини;
- корекція вживання продуктів, що містять електроліти (Na^+ , K^+ , Mg^+ , Cl^-), фосфати.

У додіалізічний період ХХН дієта визначається ступенем захворювання, природними темпами прогресування як при певній нозологічній формі, так і в конкретного пацієнта, кількістю добової втрати білка, показниками функціонального ниркового

резерву, станом фосфорно-кальцієвого та водно-електролітного обміну, енерговитратами хворого та швидкістю катаболізму.

Про користь обмеження споживання білка при хронічній хворобі нирок відомо вже понад 100 років. На сприятливий вплив обмеження споживання білка при захворюваннях нирок вказував ще у 1869 році L. Beale, а F. Volhard (1914) відзначав, що у хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) можливо відстрочити на тривалий період підвищення концентрації сечовини в крові при зменшенні споживання азоту до 3–5 г на добу (20–30 г білка на добу). J.W. Smith у 1926 році показав, що короткострокова малобілкова дієта не впливає негативно на стан здорових людей і хворих на ХНН.

Серед позитивних ефектів малобілкової дієти слід відзначити такі:

- зменшення гіперперфузії й гіперфільтрації в інтактних нефронах;
- зниження гіперліпідемії й ризику атеросклерозу;
- зменшення ацидозу й утворення уремічних токсинів;
- запобігання формуванню вторинного гіперпаратиреозу, підтримка фосфорно-кальцієвого гомеостазу.

Зниження харчового білкового навантаження призводить до зменшення утворення сечовини, таким чином, знижується ризик розвитку уремічного гастриту, коліту, шкірного свербіжжю й інших симптомів, пов'язаних із накопиченням продуктів білкового метаболізму у пацієнтів із порушеною функцією нирок. У зв'язку з цим основною метою малобілкової дієти, запропонованої в 1963 р. С. Giordano, є поліпшення якості життя хворих на ХНН (IV і V стадій хронічної хвороби нирок із ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м²) за рахунок зменшення уремічної інтоксикації.

Основною метою призначення малобілкової дієти є корекція метаболічних порушень і подовження тривалості додіалізного періоду хворим на ХХН. Призначення малобілкової дієти для його пролон-

© Ротова С.О., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

гації є обґрунтованим як з економічної точки зору (висока вартість лікування методами ЗНТ), так і через високий ризик смертності пацієнтів із ХНН, що зростає після початку діалізу.

Накопичено достатньо доказів щодо зменшення ознак уремічного синдрому, зниження проявів гіперпаратиреозу, підвищення чутливості до інсуліну, зменшення частоти метаболічного ацидозу, зниження протеїнурії, поліпшення контролю артеріальної гіпертензії, а також суб'єктивного самопочуття пацієнта при призначенні малобілкової дієти.

Завдяки великій розмаїтості й доступності безлічі продуктів із дозованим вмістом білка дотримання малобілкової дієти стало найменш обтяжливим, нескладним і досить привабливим для пацієнтів. Однак при тривалому застосуванні класичної малобілкової дієти, заснованої на звичних продуктах харчування, у пацієнтів може розвинути дефіцит незамінних амінокислот. Певне значення має не тільки кількість, але і якість білка, що вживається.

У лікувальному харчуванні пацієнтів на ХНН поряд із класичною малобілковою дієтою використовують дієти, що включають переважно білки рослинного походження. Однак слід пам'ятати, що більшість білків рослинного походження неповноцінні за своїм амінокислотним складом, тому при тривалому їх застосуванні може виникати білково-енергетична недостатність, яка негативно впливає на якість життя пацієнтів. Білок тваринного походження є основним джерелом фосфору. У роботах С. Giordano, С. Giovanetti і Q. Maggiore показано, що дієта, яка включає 24–25 г білка в добовому раціоні, у поєднанні з есенціальними амінокислотами не тільки запобігає появі уремічних симптомів, але й при неможливості проведення замісної ниркової терапії здатна подовжувати життя, а на більш ранніх стадіях ХНН — сповільнювати прогресування нефропатії. У подальших дослідженнях було встановлено, що дотримання хворими малобілкової дієти зменшує рівень паратгормону, знижує в крові концентрацію фосфатів, підвищує продукцію кальцитріолу, нормалізує вміст оксалатів, тестостерону, поліпшує ліпідний обмін, підвищує чутливість до інсуліну при діабетичній нефропатії, поліпшує фагоцитоз, зменшує протеїнурію, продукцію вільних кисневих радикалів і потребу в еритропоєтині. Одночасно було показано, що малобілкова дієта зберігає нутритивний статус хворих, не зумовлює гіпоальбумінемію, сприяє зниженню продукції уремічних токсинів, зокрема індоксилсульфату. Обмеження споживання білка у хворих на ХНН знижує протеїнурію на 25 %, що гальмує прогресування нефропатії.

Малобілкова дієта уповільнює темпи прогресування ХНН через вплив на внутрішньониркову гемодинаміку. Аналогічний гемодинамічний вплив можуть чинити і фармакологічні засоби.

На особливу увагу заслуговує взаємозв'язок малобілкової дієти й фосфорно-кальцієвого обміну.

Відомо, що 1 г білка містить 13 мг фосфору, із яких у шлунково-кишковому тракті абсорбується 40–80 %, причому з рослинного білка всмоктується менше фосфору, ніж із тваринного. Як показали S.M. Moe і співавт. (2011), малобілкова дієта, що включає рослинний білок, сприяє зниженню не тільки фосфору в сироватці, але й рівня FGF-23 (fibroblast growth factor 23) на 28 %, тоді як на тлі споживання тваринного білка рівень FGF-23 підвищується на 40 %. Заміна в малобілкової дієти тваринного білка на рослинний збільшує вміст бікарбонату в крові у хворих на ХНН й метаболічний ацидоз, що також сповільнює прогресування ХНН. Дефіцит бікарбонату може бути скорегований шляхом прийому есенціальних амінокислот і їх кетоаналогів (Кето-стерил®) одночасно з дотриманням малобілкової дієти. Малобілкова дієта сприяє зменшенню ступеня вторинного гіперпаратиреозу й анемії, що дозволяє знизити у хворих дозу еритропоєтину, необхідну для підтримки цільових значень гемоглобіну.

Можливість уповільнення прогресування ХНН при застосуванні малобілкової дієти була підтверджена в численних дослідженнях. G. Mircescu і співавт. (2007) спостерігали 53 хворих на ХНН IV–V стадії протягом 60 тижнів: 26 пацієнтам обмежили споживання білка до 0,6 г/кг/добу, у 27 — білкова квота становила 0,3 г/кг/добу, але їм додатково призначалися кетоамінокислоти. На замісну ниркову терапію були переведені 7 хворих першої групи й тільки один — другої. Зниження рівня фосфору у сироватці крові було більшим у пацієнтів другої групи (з 1,91 до 1,45 ммоль/л).

B.R. di Iorio і співавт. (2013) порівнювали результати лікування двох груп пацієнтів: протягом 2 років перша група одержувала 0,49 г/кг білка на добу й кетоаналогі есенціальних амінокислот, а друга група — 0,79 г/кг білка на добу. До кінця періоду спостереження на замісну ниркову терапію були переведені 2 хворі з першої групи й 7 — із другої.

У людей похилого віку з термінальною уремією дієта зі строгим обмеженням білка є адекватною альтернативою хронічному діалізу.

B. Kasiske і співавт. (1998) вивчали вплив малобілкової дієти на зниження ШКФ у хворих із нефропатіями. Із цією метою були проаналізовані 24 контрольованих дослідження (n = 2248), у 13 з яких проводилася рандомізація хворих (n = 1919). ШКФ у пацієнтів на малобілкової дієти знижувалася на 0,53 мл/хв/1,73 м² на рік. Таким чином, патологічний процес прогресував швидше у хворих, які споживали більшу кількість білка.

У дослідженні D. Fouque і D. Laville (2009) взяли участь 1002 хворі, яким була рекомендована малобілкова дієта, і 998 пацієнтів, яким не обмежували споживання білка. Кінцевої точки (смерть хворих або переведення на замісну ниркову терапію) досягли 113 хворих першої групи й 168 — другої (p = 0,0002). Аналогічні дані отримані й у хворих на діабетичну нефропатію.

Вищенаведені дані однозначно свідчать про те, що малобілкова дієта зі зниженим споживанням білка до 0,3 г/кг маси тіла на добу в поєднанні з есенціальними амінокислотами та їх кетоаналогами сповільнює прогресування нефропатій і має важливе значення в арсеналі нефропротективних заходів. Призначення при малобілковій дієті (0,3 г білки/кг маси тіла) есенціальних амінокислот і їх кетоаналогів не тільки стабілізує нутритивний статус хворих, але й впливає на інші показники. J.H. Chang і співавт. (2009) у ретроспективному дослідженні проаналізували результати 120 хворих із III–IV стадією ХНН, які дотримувалися в перші 6 місяців малобілкової дієти, а інші 6 місяців — малобілкової дієти в поєднанні з есенціальними амінокислотами і їх кетоаналогами. У другому періоді зниження ШКФ у хворих було значно повільнішим. У другому періоді в пацієнтів також зменшувався рівень загального холестерину, тоді як рівень альбуміну залишався без змін.

У 2009 році Aparicio et al. був опублікований консенсус щодо використання малобілкової дієти в поєднанні з есенціальними амінокислотами та їх аналогами. Відповідно до цього консенсусу, малобілкова дієта в поєднанні з кетоамінокислотами повинна бути одним з основних підходів ренопротекції у пацієнтів із ХНН.

Кетоамінокислоти, що призначають при хронічній нирковій недостатності, є кетоаналогами амінокислот, які не містять азот, в організмі людини трансамінуються у відповідну амінокислоту. Їх призначення поліпшує азотистий баланс: задовольняє потребу в незамінних амінокислотах, одночасно зменшуючи утворення азотистих шлаків. Як наслідок, при збереженні харчового статусу в пацієнта зменшуються прояви уремії. Особливо рекомендуються препарати, які містять весь перелік незамінних кетоамінокислот в оптимальному співвідношенні (Кетостерил®).

Однак позитивний вплив кетоамінокислот полягає не лише в зменшенні утворення шлакових продуктів обміну. Протягом останніх років стало відомо, що, окрім зниження азотистого навантаження і поліпшення білкового балансу, кетоамінокислоти чинять і інші позитивні ефекти. Окрім впливу на метаболізм азоту кетоамінокислоти полегшують контроль гіперфосфатемії, знижуючи рівень у сироватці крові неорганічного фосфору без ризику розвитку гіперкальціємії та інтоксикації алюмінієм. У модельних дослідках кетоамінокислоти сорбували фосфор із розчину NaPO_4 при рН 5,0–7,0, тоді як CaCO_3 лише при рН 7. У здорових піддослідних призначення кетоамінокислот зумовлювало зменшення абсорбції фосфату в шлунково-кишковому тракті і підвищення абсорбції кальцію. За даними M.H. Lafage і співавт., кетодієта, фізіологічне споживання кальцію і нативного вітаміну D здатне при ХНН поліпшувати стан скелета (у 4 з 17 хворих спостерігалось зникнення остеомаляційного

компоненту, у 9 — зменшення проявів фіброзного остейту). Необхідно враховувати, що дієта з украй низьким споживанням білка (20–22 г на добу) містить не більше 7–9 мг фосфату, а сам Кетостерил® є досить активним фосфат-зв'язуючим агентом. Вважається, що саме завдяки фосфат-знижуючим властивостям Кетостерил® здатен гальмувати прогресування ХНН.

Кетостерил® — це комплекс незамінних амінокислот (фенілаланіну, лізину, треоніну, триптофану — при уремії це незамінна амінокислота — і гістидину) і незамінних кетоамінокислот — кетоваліну, кетолейцину, кетоізолейцину, у яких група NH_2 , що є в усіх амінокислотах, замінена на кетогрупу $\text{C} = \text{O}$, а метіонін представлений гідроксіаналогом. П'ять амінокислот у цій суміші є кальцієвими солями. Кетоамінокислоти не містять азоту, екскреція якого при уремії знижена. В організмі кетогрупа замінюється на групу NH_2 і кетоамінокислоти трансформуються на повноцінні амінокислоти, причому для утворення нових NH_2 використовується азот, який вивільнюється в процесі метаболізму, що додатково розвантажує азотовидільну функцію нирок. Кетоамінокислоти також здатні безпосередньо пригнічувати уреагенез за рахунок підвищення активності специфічної амінокислотної амінотрансферази, яка робить менш доступними для окисного декарбоксилювання кетоамінокислоти.

W. Druml узагальнив позитивні ефекти призначення поєднання малобілкової дієти й кетоамінокислот:

- збереження азотистого балансу;
- зменшення уремічної інтоксикації;
- уповільнення темпів прогресування хронічної ниркової недостатності;
- зменшення протеїнурії та аміноацидурії;
- зменшення проявів метаболічного ацидозу;
- поліпшення харчового статусу;
- підвищення концентрації в плазмі крові незамінних амінокислот;
- підвищення концентрації в плазмі крові білка (альбуміну);
- поліпшення метаболізму глюкози й чутливості периферійних тканин до інсуліну;
- поліпшення метаболізму ліпідів;
- зниження гіперфосфатемії;
- зменшення проявів гіперпаратиреозу;
- зниження продукції вільних кисневих радикалів;
- поліпшення функцій ниркових каналців;
- зниження рівня артеріального тиску;
- зменшення утворення NO-метаболітів;
- зниження продукції прозапальних цитокінів.

Таким чином, хронічна ниркова недостатність як недіабетичної, так і діабетичної етіології належить до захворювань, при яких малобілкова дієта відноситься до рекомендацій з високим ступенем доказовості. Малобілкова дієта, особливо в комплексі з прийомом кетоаналогів незамінних амінокислот,

відіграє важливу роль у нефропротективних заходах, що дозволяють подовжити додіалізний період, а у пацієнтів літнього віку є адекватною альтернативою замісної ниркової терапії, знижуючи вартість лікування. Призначення малобілкової дієти хворим із ХХН зменшує ризик виникнення ниркової смерті на 32 % порівняно з вищим або необмеженим споживанням білка. Початок діалізу при застосуванні малобілкової дієти може бути відстрочений у середньому більше ніж на декілька років. Варто також відзначити, що тривале дотримання малобілкової дієти із застосуванням кето/амінокислот не погіршує прогноз хворих, які перейшли на замісну ниркову терапію, а у хворих на перитонеальному діалізі сприяє збереженню залишкової функції нирок.

Список літератури

1. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов // Эффективная терапия. Урология и нефрология. — 2013. — 47. — С. 18-23.
2. Beale L. *Kidney diseases, urinary deposits and calculous disorders. Their nature and treatment.* — Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1869.

3. Volhard F. *Die doppelseitigen hamatogenen Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit)* // *Handbuch der inneren Medizin.* — Berlin: Springer, 1918. — P. 1149-1172.

4. Smith J. W. [No name] // *Br. Med. J.* — 1926. — Vol. 1. — P. 766-777.

5. Gao X., Wu J., Dong Z et al. *A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone* // *Br. J. Nutr.* — 2010. — Vol. 103, № 4. — P. 608-616.

6. Chang J. H., Kim D. K., Park J. T. et al. *Influence of ketoanalog supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet* // *Nephrology (Carlton).* — 2009. — Vol. 14, № 8. — P. 750-757.

7. Teplan V. *Importance of keto-acid therapy in diabetic nephropathy — from research findings to practical implementation* // *XIII International Congress on Nutrition and Metabolism in renal disease.* — Merida, Yucatan, Mexico, 2006. www.medi.ru/doc/320407.htm

8. Chauveau P., Couzi L., Vendrely B. et al. *Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a ketoacid-supplemented very-low-protein diet* // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 90, № 4. — P. 969-974.

9. Jiang N., Qian J., Sun W. et al. *Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with ketoacids: a prospective, randomized trial* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — Vol. 24, № 8. — P. 2551-2558.

Отримано 13.01.14 □

УДК 616.61-089.87-616.61-008.64

МАРЧЕНКО Т.В., МОРОЗОВ Ю.А., ДОЛЕЦКАЯ Л.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, г. Москва, Россия, лаборатория гемодиализа, лаборатория экспресс-диагностики

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ У ЖИВЫХ ДОНОРОВ РОДСТВЕННОЙ ПОЧКИ: ТАК ЛИ ВСЕ ПРОСТО?

Резюме. В статье приведены данные об изменении функции оставшейся почки после нефрэктомии у живого родственного донора. Показано, что в раннем послеоперационном периоде скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина резко снижаются, а через месяц после операции в единственной почке развивается компенсаторная гиперфильтрация. В более поздний период происходит вторичное ухудшение функции почки, которое регистрируется и через 12 месяцев после нефрэктомии.

Ключевые слова: живой донор почки, скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, нефрэктомия.

Введение

Трансплантация почки от живого родственного донора является хорошо технически отработанной и безопасной операцией. Считается, что изъятие одной почки у донора не сопровождается ухудшением функции оставшегося органа [1]. Однако расширение показаний к донорству почки, в первую очередь от лиц старшей возрастной группы, с наличием факторов риска сердечно-сосудистых событий, возродило интерес к изучению функции оставшейся единственной почки. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном W.S. Cherikh и др. (2011), включившем 56 458 доноров почки, в 126 случаях выявлена терминальная стадия почечной недостаточности [2]. Также установлено, что доноры подвержены риску развития хронической болезни почек, диабета и артериальной гипертензии так же часто, как и в общей популяции населения [3].

Цель работы: изучить изменения функции единственной почки после нефрэктомии у доноров родственной почки.

Материалы и методы

Обследовано 48 доноров родственной почки (мужчин — 12, женщин — 36, средний возраст — $53,5 \pm 5,9$ года). Изучение функции почек включало определение концентрации креатинина сыворотки крови (мкмоль/л), измерение суточного диуреза, количества общего белка в моче (г/л), суточной экскреции белка (г/сут). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин) по формуле СКД-ЕРІ (2009) и клиренс креатинина (КК, мл/мин) по формуле Cockcroft — Gault (1976) с использовани-

ем онлайн-калькуляторов <http://www.globalrph.com/crcl.cgi> и <http://mdrd.com/> [4, 5].

Исследование проводили до операции, на 1-е, 3-и — 5-е, 7–10, 14–20-е сутки, через 3, 6, 10 и 12 месяцев после операции.

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни и представлены в виде $M \pm \sigma$. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Дооперационная характеристика функционального состояния почек доноров представлена в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, несмотря на нормальный уровень сывороточного креатинина, доноры родственной почки имели несколько сниженные значения как СКФ, так и КК. Это может быть обусловлено тем фактом, что 33 % доноров имели избыточную массу тела. В целом 19 (39,6 %) доноров имели СКФ менее 80 мл/мин, при этом нормальные значения КК отмечались лишь у 3 (6,3 %), а уменьшение величины КК — у 16 (33,3 %) доноров. Величины КК ниже 80 мл/мин регистрировались у 26 (54,2 %) обследованных лиц, при этом нормальные значения СКФ были у 9 (18,8 %), а уменьшенные — у 3 (6,3 %) доноров. Это свидетельствует о том, что в программу дооперационного обследования доноров родственной почки необходимо включать определение как СКФ, так и КК.

© Марченко Т.В., Морозов Ю.А., Долецкая Л.Г., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Динамика ренальной функции доноров почки представлена на рис. 1.

Установлено, что на 1-е сутки после операции концентрация креатинина в сыворотке крови возрастала в среднем на 42 %, что сопровождалось снижением СКФ на 30 % и КК на 25 %. В дальнейшем до 10-х послеоперационных суток уровень креатинина практически не изменялся, а на 14-е сутки регистрировалось значимое уменьшение его содержания в крови, что ассоциировалось с повышением СКФ до 80 % от исходных величин и КК практически до дооперационных значений. Однако в более поздние сроки после операции отмечалось вторичное ухудшение функции оставшейся почки, и через 12 месяцев СКФ была снижена на 25 %. КК, рассчитанный по формуле Cockcroft — Gault, в этот период был на 15 % ниже, чем до операции. Необходимо отметить, что динамика СКФ и КК в послеоперационном периоде была однонаправленной вне исходных величин этих показателей.

Изменение уровня протеинурии и суточной экскреции белка у доноров почки представлено на рис. 2.

До операции у всех обследованных лиц суточная экскреция белка не превышала 0,150 г/сут. Однако на рис. 2 видно, что уже на 1-е сутки после нефрэктомии отмечается значимое возрастание суточной экскреции белка и протеинурии как отражение нефропатии. При этом максимальные значения этих показателей регистрировались на 3-и — 5-е сутки, а в дальнейшем к 10-м послеоперационным суткам суточная экскреция белка и содержание общего белка в моче возвращались к дооперационным величинам. В целом

выявлено три подъема суточной экскреции белка и степени протеинурии — на 3-и — 5-е, 14–20-е сутки и через 10 месяцев после операции. Однако в более поздние сроки увеличение протеинурии и экскреции белка не достигало значений, которые определялись на 3-и — 5-е сутки после нефрэктомии.

Лишь у 1 (2,1 %) донора родственной почки при динамическом обследовании выявлено повышение артериального давления при повторном обращении, потребовавшее назначения антигипертензивной терапии. В остальных случаях артериальное давление не выходило за пределы возрастных значений.

У мужчин и женщин значения СКФ не отличались до нефрэктомии (рис. 3). Однако на 1-е сутки после операции снижение СКФ у женщин было достоверно более выраженным, чем у мужчин, но в дальнейшем не установлено гендерных различий в величинах СКФ до 3 месяцев после операции. Через 6–10 месяцев значения СКФ у женщин были достоверно ниже, чем у мужчин, однако через 12 месяцев не выявлено гендерных различий в величине СКФ, которая была значимо ниже дооперационных значений.

КК характеризовался четкими гендерными различиями, а его динамика в послеоперационном периоде была однотипной для мужчин и женщин (рис. 4).

Обсуждение

У здоровых доноров после односторонней нефрэктомии происходит 50% уменьшение общей массы почек, и теоретически у них СКФ также может снизиться в 2 раза. Этот факт основывается на концепции, что

Таблица 1. Функциональное состояние почек доноров до нефрэктомии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значение
Креатинин крови, мкмоль/л	$82,8 \pm 2,9$
Суточный диурез, л	$1,356 \pm 0,056$
Общий белок мочи, г/л	$0,108 \pm 0,023$
Суточная экскреция белка, г/сут	$0,115 \pm 0,015$
СКФ по CKD-EPI, мл/мин	$75,7 \pm 3,9$
КК по Cockcroft — Gault, мл/мин	$65,8 \pm 3,4$

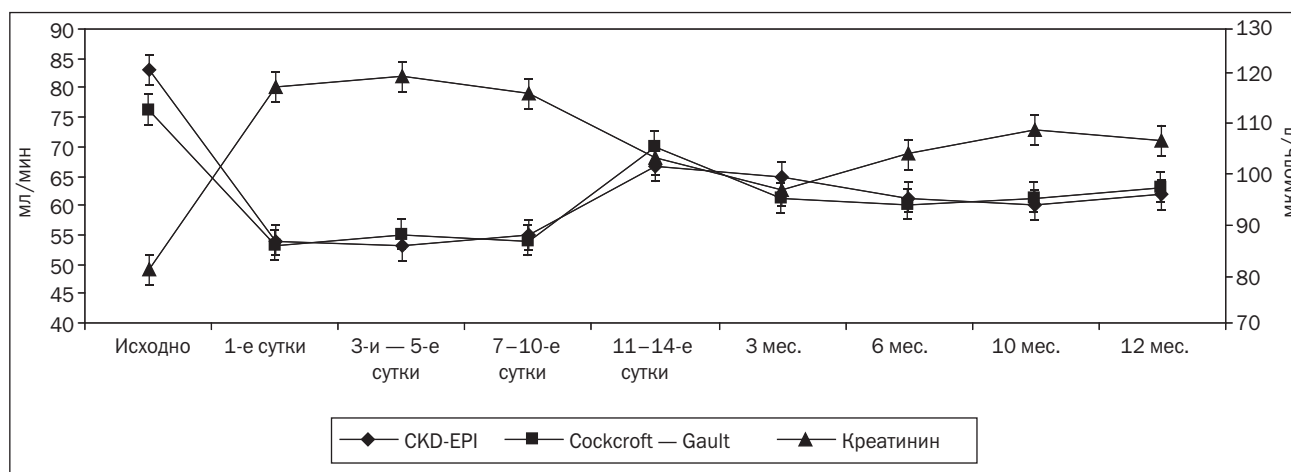


Рисунок 1. Изменения концентрации креатинина в сыворотке крови и ренальной функции у живых доноров родственной почки

СКФ является произведением скорости фильтрации одного нефрона на общее количество функционирующих нефронов в оставшейся почке. Однако СКФ может не изменяться даже при двукратном уменьшении числа нефронов из-за компенсаторного увеличения клубочкового капиллярного давления или гломерулярной гипертрофии [6]. Также установлено, что в течение 6 недель после нефрэктомии у доноров происходит восстановление СКФ до 70–80 % дооперационного уровня [7].

В исследовании S.R. Ferreira-Filho и др. (2011) было показано, что у пациентов с единственной почкой расчет значений СКФ по формулам Cockcroft — Gault и MDRD давал одинаковые результаты, но в среднем на 5 % отличались величины КК [8]. При этом СКФ по Cockcroft — Gault в большей степени коррелировала с КК у данной категории больных, чем СКФ по формуле MDRD (0,67 против 0,34). Авторы считают, что именно формула Cockcroft — Gault является преимущественной при оценке функции почек у лиц с единственной почкой, но она имеет ограничения при наличии ожирения, а также не должна применяться у детей и стариков.

Наши результаты в целом совпадают с данными, полученными N. Patel и др. (2013) [9]. В этой работе было показано, что средняя СКФ у доноров почки в течение года снизилась практически на 50 % (с 103 до 58 мл/мин), а 60 % доноров в этот срок имели СКФ менее 60 мл/мин. Авторы пришли к выводу, что этот факт обусловлен более пожилым возрастом доноров, чем в других исследованиях, преобладанием лиц женского пола, наличием признаков ожирения (индекс массы тела свыше 25 кг/м²).

Заклучение

Таким образом, у живых доноров родственной почки в раннем послеоперационном периоде происходит снижение функции оставшейся почки в виде снижения СКФ и КК, которые составляют 60–70 % от исходных значений. Это обусловлено резким снижением количества функционирующих нефронов после нефрэктомии. Через месяц после операции определяется кажущееся улучшение функционального состояния оставшейся почки, что связано с процессами перестройки внутрпочечного кровообращения и гиперфильтрацией. Однако в дальнейшем происходит

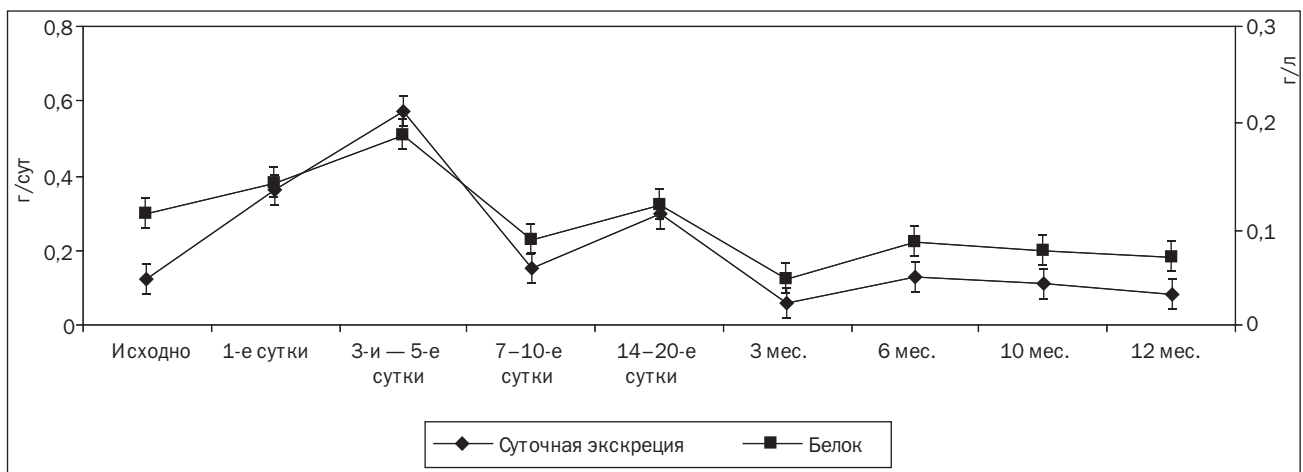


Рисунок 2. Изменение суточной экскреции белка и степени протеинурии у доноров почки в послеоперационном периоде

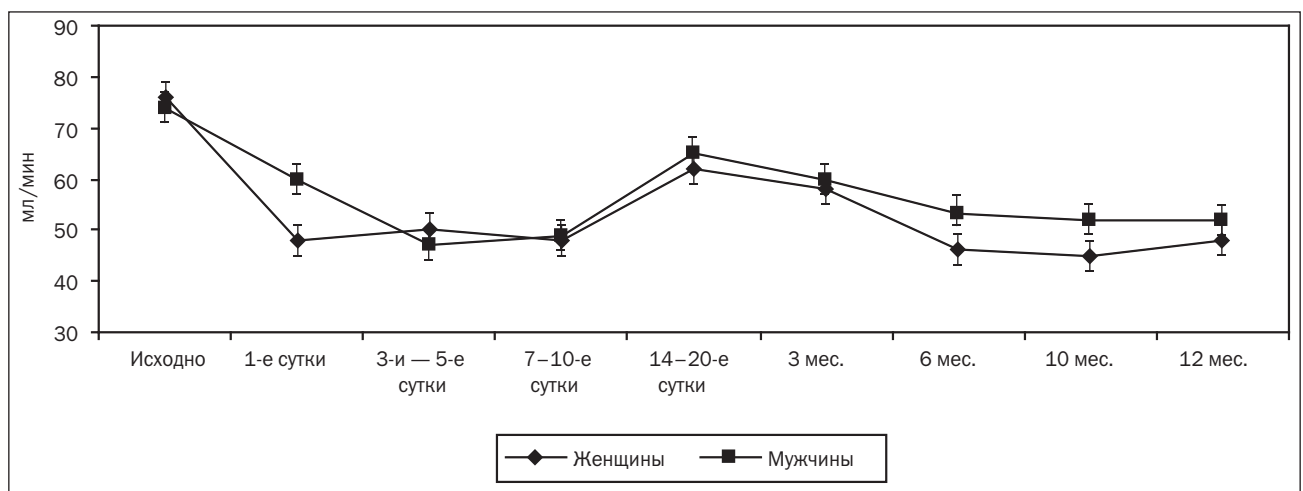


Рисунок 3. Гендерные различия в величинах СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, у живых доноров родственной почки

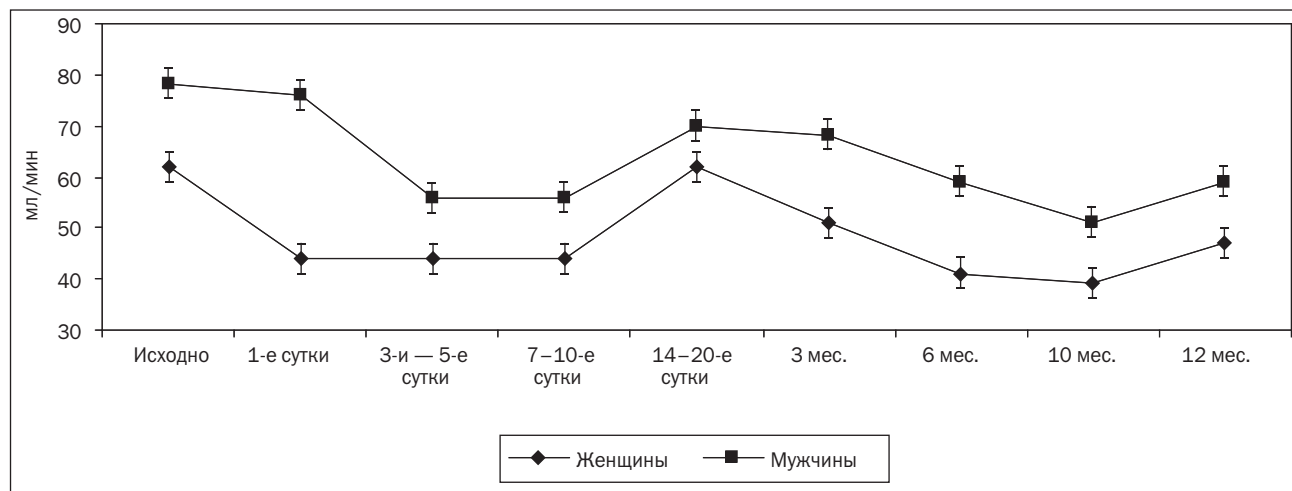


Рисунок 4. Гендерные различия в величинах КК, рассчитанного по формуле Cockcroft – Gault, у доноров родственной почки

вторичное снижение СКФ и КК, которые и в более отдаленные периоды после операции остаются на 15–25 % меньше исходных величин. Поэтому наблюдение за донором родственной почки в послеоперационном периоде должно проводиться по схемам обследования больных с хронической болезнью почек.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Anderson R.G., Bueschen A.J., Lloyd L.K. et al. Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 145. — P. 11.
2. Cherikh W.S., Young C.J., Kramer B.F. et al. Ethnic and gender related differences in the risk of end-stage renal disease after living donation // *Am. J. Transplant.* — 2011. — Vol. 11. — P. 1650-1655.
3. Lentine K.L., Schnitzler M.A., Xiao H. et al. Racial variation in medical outcomes among living kidney donors // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 724-732.
4. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 604-612.
5. Cockcroft D.W., Gault M.N. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine // *Nephron.* — 1976. — Vol. 16. — P. 31-41.

6. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 49(6). — P. 1774-1777.

7. Fehrman-Ekholm I., Kvarnstrom N., Softeland J.M. et al. Post-nephrectomy development of renal function in living kidney donors: a cross-sectional retrospective study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26(7). — P. 2377-2381.

8. Ferreira-Filho S.R., Cardoso C.C., Vieira de Castro L.A. et al. Comparison of measured creatinine clearance and clearances estimated by Cockcroft-Gault and MDRD formulas in patients with a single kidney // *Int. J. Nephrol.* — 2011. — Article ID 626178.

9. Patel N., Mason P., Rushton S. et al. Renal function and cardiovascular outcomes after living donor nephrectomy in the UK: quality and safety revisited // *B.J.U. Int.* — 2013. — Vol. 112(2). — P. E134-E142.

Рецензенты: Зограбян Р.О., зав. отделом трансплантации почки ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова» НАМН Украины, д.м.н.;

Кучма И.Л., зав. отделением нефрологии и диализа Александровской городской клинической больницы г. Киева.

Получено 20.12.13,
получено в исправленном виде 12.01.14 □

Марченко Т.В., Морозов Ю.О., Долецька Л.Г.
Федеральна державна бюджетна установа «Російський науковий центр хірургії імені академіка Б.В. Петровського» РАМН, м. Москва, Росія, лабораторія гемодіалізу, лабораторія експрес-діагностики

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЄДИНОЇ НИРКИ ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ У ЖИВИХ ДОНОРІВ СПОРІДНЕНОЇ НИРКИ: ЧИ ТАК ВСЕ ПРОСТО?

Резюме. У статті наведено дані про зміну функції нирки, що залишилась після нефректомії, у живого спорідненого донора. Показано, що в ранньому післяопераційному періоді швидкість клубочкової фільтрації і кліренс креатиніну різко знижуються, а через місяць після операції в єдиній нирці розвивається компенсаторна гіперфільтрація. У більш пізній період відбувається вторинне погіршення функції нирки, що реєструється і через 12 місяців після нефректомії.

Ключові слова: живий донор нирки, швидкість клубочкової фільтрації, кліренс креатиніну, нефректомія.

Marchenko T.V., Morozov Yu.A., Doletska L.G.
Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky» of Russian Academy of Medical Sciences, Laboratory of Hemodialysis, NPT Laboratory, Moscow, Russia

FUNCTIONAL STATUS OF SOLITARY KIDNEY AFTER NEPHRECTOMY IN LIVING DONORS OF RELATED KIDNEY: IS ALL THAT SIMPLE?

Summary. The paper presents data on changes in the function of solitary kidney after nephrectomy among living kidney donors. It was shown that in the early postoperative period, the glomerular filtration rate and creatinine clearance are greatly reduced, and in a month after surgery compensatory hyperfiltration develops in solitary kidney. At a later period there was a secondary deterioration of renal function, which is registered and in 12 months after nephrectomy.

Key words: living kidney donor, glomerular filtration rate, creatinine clearance, nephrectomy.



Sébastien MAGGIONI¹, Eric FAUBEL¹, Martine HERMELIN¹, Asma ALLAL¹,
Lionel ROSTAING^{1,2,3}

¹Department of Nephrology, Dialysis and Organ Transplantation, CHU Rangueil, 1, avenue Jean Poulhès, TSA 50032 — 31059 Toulouse Cedex 9, France

²Inserm U563 IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

³Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse, France

IMMUNOADSORPTION AND ITS APPLICATION FOR DESENSITIZING INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANT CANDIDATES WHO HAVE A POTENTIAL LIVING DONOR

Summary. Background. Plasmapheresis is widely used to remove potential deleterious antibodies from the blood. Because the volume of treated plasma is limited, plasmapheresis can be replaced by immunoadsorption (IA), a more tedious but sophisticated technique that enables treatment of larger volumes of plasma, i.e., > 4 L vs. 1.5–2 L. We have implemented in our department IA technique to replace plasmapheresis when we launched our ABO-incompatible (ABOi) and HLA-incompatible (HLAi) kidney-transplant programs with living kidney donors. In this setting, isoagglutinin titers (ABOi) or donor-specific alloantibodies (HLAi) have to be decreased drastically at pretransplant by apheresis and immunosuppression.

Methods. We designed a desensitization program based on IA, which was started in the first trimester of 2010 within the Acute Polyvalent Hemodialysis and Apheresis Unit (Toulouse University Hospital, France). We describe all the steps used to implement this IA technique. So far, we have performed > 225 IA sessions.

Results and Conclusions. The IA sessions were associated with a net body-weight gain of ~ 1 kg. Normally, IA is performed first and then hemodialysis on the same or following day; however, we were able to simultaneously perform IA with hemodialysis (tandem procedure). This tandem procedure has reduced costs. Implementation of IA has enabled the successful transplantation of 32 kidney patients.

Key words: ABO-incompatible kidney transplantation, desensitization, hemodialysis, HLA-incompatible kidney transplantation, immunoadsorption, living kidney transplantation.

Introduction

Immunoadsorption is a technique that might be used at the place of plasmapheresis because it allows treating within a session larger volumes of plasma. It is currently used for tissue connective diseases [1], as well as for resistant focal and segmental glomerulosclerosis [2]. Immunoadsorption can be used also to desensitize the kidney transplant candidates who are waiting for an incompatible kidney transplantation.

In France, ~ 36,000 patients have end-stage kidney disease treated by dialysis, chiefly hemodialysis (> 92 %) [3]. Of these, ~ 13,000 are on the national kidney-transplant waiting list; however, only ~ 3,000 patients per year receive a kidney transplant, and this figure is plateauing (Agence de la Médecine, 2010) because the yearly number of brain-dead donors is stable or even slightly decreasing. Meanwhile, the number of living related or unrelated kidney donors increased from < 10 to 12 % in 2012, now accounting for > 30 %

of the donors in our center (i.e., for ~ 180 kidney transplantations annually).

When implementing a living transplant-kidney program, to avoid denying a potential living donor, we also need to accept those with ABO-incompatibility. Moreover, many kidney-transplant candidates, such as those with a previous failed transplant and many women, are sensitized, i.e., they have anti-HLA alloantibodies (HLA incompatibility), which makes it difficult to find a suitable deceased and HLA-compatible donor. In this setting, it may be easier to find a potential suitable living-related donor. Of the ~ 500 patients with end-stage kidney disease and listed for a kidney transplant in our center, HLA-sensitized patients represent ~ 20 % of

© Sébastien Maggioni, Eric Faube, Martine Hermelin,
Asma Allal, Lionel Rostaing, 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

cases. Thus, in order to develop a living-kidney program, ABO-incompatible (ABOi) and/or HLA incompatible (HLAi) kidney pairs will be encountered. For HLAi, the only way to succeed is to implement a desensitization protocol. Several desensitization protocols have been published: they report good kidney-allograft outcomes, even though treatment costs are increased within the first year posttransplantation [4–6].

ABOi kidney transplantation was developed initially in Japan (in the 1980s) because the concept of a brain-dead donor was not recognized. It was achieved using preparatory plasmapheresis, intraoperative splenectomy, and maintenance immunosuppression based on calcineurin inhibitors, azathioprine or mycophenolate mofetil, and steroids. However, many postoperative infectious complications have occurred and many grafts have failed due to acute or chronic humoral rejection [7, 8]. In the early 2000s, many Japanese teams implemented ABO-incompatible transplantation by administering intravenous rituximab prior to transplantation instead of conducting a splenectomy. This enabled chemical elimination of B-lymphocytes, which are implicated in the humoral rejection that takes place after ABO-incompatible renal transplantation. Thereafter, ABOi kidney transplantation was disseminated worldwide with very good results in terms of graft survival.

Desensitization of Kidney-Transplant Candidates

In the setting of ABOi, pre-transplant desensitization currently relies upon: 1) removing antibodies, i.e., isoagglutinins, by means of several plasmapheresis ses-

sions, with the aim of lowering the titer of isoagglutinins to $< 1/10$; 2) preventing their subsequent synthesis by rituximab infusion; and 3) initiating conventional immunosuppression, i.e., tacrolimus, mycophenolic acid, and steroids, at 7–10 days pre-transplantation. The long-term posttransplant results for such patients are very good, particularly since pre-transplant splenectomy has been replaced by rituximab, i.e., results are as good as those observed in patients that have received an ABO-compatible living-kidney transplant [9, 10]. However, in candidates that have very high titers of isoagglutinins, pre-transplant plasmapheresis may be insufficient. This is why Tydén et al., in Sweden in the 2000s, replaced plasmapheresis with specific immunoadsorption (IA) sessions, using columns coated with either A or B blood-group antigens, which deplete isoagglutinins quickly and in a sustainable way [11].

In the setting of HLAi kidney transplantation, the recipient may have donor-specific alloantibodies (DSA) at pre-transplant. DSA can then act against HLA class I (A, B, or Cw) and/or HLA class II (DR, DQ, or DP) antigens. If DSAs are left, they quickly cause acute antibody-mediated rejection at posttransplant, despite immunosuppression [12]. Therefore, for pairs in whom the recipient has DSA(s) against the donor, we need to implement a desensitization protocol at pre-transplantation. This relies: 1) on removing DSAs by via plasmapheresis, 2) preventing their subsequent synthesis using rituximab infusion; and 3) starting conventional immunosuppression, i.e., tacrolimus, mycophenolic acid, and steroids at 7–10 days pre-transplantation [11]. Desensitization can also include intravenous IV-Ig infusions (for



Figure 1. The generators used to perform immunoadsorption. On the left of the image is the ADAorb® generator, and on the right hand side, the Com.Tec® generator

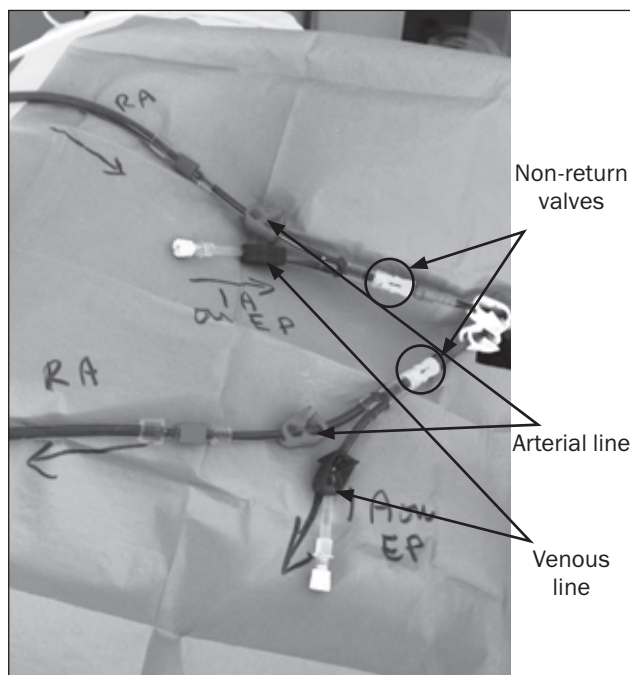


Figure 2. The Y-system, which allows concomitant hemodialysis plus immunoadsorption

its immunomodulatory properties); however, this treatment is costly and there is no conclusive evidence that it improves this protocol [5, 14].

Semi-Specific Immunoabsorption vs. Plasmapheresis

Immunoabsorption can replace plasmapheresis as a desensitization protocol for HLAi pairs. Because IA can treat greater volumes of plasma in one session (compared to plasmapheresis), it may be more efficient at reducing anti-HLA antibody titers. When addressing semi-specific IA, we use columns that are covered by *Staphylococcus* protein A and that can be reused up to 20 times provided they are carefully rinsed (Immunosorba & Globaffin, Fresenius Medical Care) [15], thus saving significant costs. The long-term post-transplant results for HLAi patients who undergo pre-treatment desensitization with IA are very good. In addition, this strategy is cost-effective when compared to matched kidney-transplant candidates who remain on a waiting list for a deceased kidney transplant [13, 16].

The kidney-transplant program at Toulouse University Hospital is one of the top three French kidney-transplant centers and performs the greatest number of living-related or unrelated kidney transplantations. Thus, the Nephrology/Transplantation Department decided to implement desensitization strategies in the setting of ABOi and/or HLAi kidney transplantation using pre-transplant IA instead of plasmapheresis.

Presentation of the Care Structure

The University Hospital of Toulouse (Rangueil, France) made the strategic choice to create one dialysis unit for acute polyvalent hemodialysis and apheresis (APHA), within the Department of Nephrology and Organ Transplantation (DNTO). Thus, concentrating expertise into a single location and creating high-quality collaboration between medical and paramedical personnel. The APHA team is composed of one attending physician, one senior nurse, twelve nurses, six nurse aides, and two biomedical assistants. In 2012, the APHA unit conducted 3,400 hemodialysis sessions, 520 plasmapheresis sessions, 130 IA sessions, 60 liver-dialysis sessions, and 580 continuous veno-venous hemodiafiltration sessions. The unit is open from 8:00 a.m. to 7:00 p.m., Monday through to Saturday, and a nurse is on call 24-h/7-days for emergencies.

The Immunoabsorption Technique

Below there are listed the prerequisites needed to implement IA in an apheresis unit, and our outcomes. Phase 1 took place in the first quarter of 2010. During this period, the medical team, led by Pr. L. Rostaing and Dr. A. Allal, implemented a desensitization program using IA to treat highly sensitized kidney-transplant candidates who could not receive a deceased renal allograft because they had high levels of anti-HLA antibodies (HLAi patients).

Immunoabsorption: Implications for Practice

Prerequisites

- Mastering hemodialysis basic procedures, mastering fistula and/or catheter procedures.

- Mastering plasmapheresis.

Implementation of immunoabsorption

- Training to use an ADAorb® monitor.

- Training on how to handle, save, and store IA columns.

- Use of non-specific usable columns, e.g., Immunosorba®, and specific non-reusable ABO columns.

- Set-up and manage hemodialysis and IA circuits simultaneously.

Outcomes

Three goals:

- increase patients' safety by developing a multi-skilled caregiver team;

- time saving: only 6 h of treatment cf. 11 h with hemodialysis given after IA. Less stress and less tiring for patients during the desensitization sequence;

- cost effectiveness: total procedure time of < 6 h, only one nurse, and reduction in total consumables.

Time saved means a nurse can look after two or three patients treated by apheresis or hemodialysis. Coupling IA and hemodialysis can be routinely performed by a single caregiver.

The care unit can treat patients 24 h/7 days a week: patients must be effectively desensitized whenever a transplant is available.

IA removes the antibodies of interest from the plasma, in this instance anti-HLA antibodies, by passing plasma through a column covered with *Staphylococcus* protein A (Immunosorba® system, Fresenius). Non-specific IA was initially performed in partnership with an experienced manufacturer (Fresenius Medical Care). In addition, a nurse from the company trained two nurses on our team. Training was carried out using two different monitors: Art Universal® and ADAorb®. The Art Universal separates the plasma by filtration: heparin and sodium citrate are used to prevent coagulation. The ADAorb® treats the plasma using two non-specific (protein A) columns. These columns can be reused up to 20 times after thorough rinsing with distilled water. Plasma flow within the columns is 40–50 mL/min for a blood flow of 70 mL/min. The procedure takes 4–5 h to treat the plasma plus ~ 1.5 h of total nursing time, making a total of 6.5 h. An IA session is associated with a weight gain of up to 1 kg.

The Four Phases in the Technique

During phase 1, i.e., implementing IA, the medical team maintains close surveillance for signs of blood contamination at the entry point of the column using a dipstick as an additional safety measure as well as the monitor's alarm. It is essential to prevent the columns becoming clotted, which would render them unusable.

The outcomes from phase 1 confirmed the usefulness of this technique. Hence, four highly sensitized patients on chronic hemodialysis, with high levels of anti-HLA alloantibodies and high mean fluorescence intensities were treated by IA (average of eight sessions per patient). There was a dramatic decrease in mean fluorescence intensity for some anti-HLA alloantibodies.

However, because these patients were waiting for a deceased donor-kidney transplant and were not prioritized on the national French transplant waiting list, they could not receive a kidney transplant within the 4 months following the IA sessions. Thus, at this point, we changed our strategy by offering IA only to highly sensitized kidney-transplant candidates who had a suitable potential living-kidney donor. We were then able to perform two kidney transplantations with living donors in two highly sensitized patients who had been desensitized by IA sessions with a negative complement-dependent cytotoxic crossmatch at transplantation, even though they still had DSAs at that time. At the last follow-up, these two patients have good renal function.

Phase 2 took place in the first trimester of 2011 with the goal of implementing IA in the setting of ABOi kidney transplantation (Table 1). In the context of ABO-incompatible renal grafts, IA can be either non-specific (cf. supra) or use specific columns that contain blood type A or B antigens on a sepharose matrix (GlycoSorb ABO[®]; Glycorex Transplantation AB, Lund, Sweden); the latter allows targeted elimination of isoagglutinins.

The following factors were needed: 1) a central line or arteriovenous fistula access; 2) plasma separation by centrifugation (no longer by filtration, i.e., we replaced the Art Universal monitor with the Com.Tec[®] monitor (Fresenius Kabi AG[®])) (see Figure 1); 3) adoption of a new circuit that allowed adaptation of specific IA columns on the Com.Tec[®] monitor, and iv) anticoagulation with citrate (citric-acid monohydrate) in the arterial line.

To respond to medical needs, the nursing team proposed the following recommendations: a 'Y'-connector on the return line to compensate, when appropriate, for blood-calcium depletion (citrate is a calcium chelator), and a three-way valve positioned at a point before plasma arrives at the column, dedicated to detecting blood contamination using a dipstick. Biological surveillance before and after the procedure included assessing calcium and magnesium levels, and anti-A or anti-B isoagglutinin levels. Samples were transported to the lab and blood-testing results were available within 30 min for calcium and magnesium, and in < 2 h for isoagglutinins.

Compared to phase 1, the nursing time in phase 2 was reduced to 2–3.5 hours for the IA procedure and to ≤ 15 min for setting-up the monitors and rinsing the columns.

The team used the Com.Tec[®] plasmapheresis monitor, which is mandatory for ABO-incompatible IA, in tandem with the ADA-sorb[®] plasma-treatment monitor (used during phase 1), which uses non-specific sepharose + protein A reusable columns (Immunosorba[®] Fresenius Medical Care). This combination made it pos-

Table 1. The four phases used to implement immunoadsorption in our apheresis unit

	First phase: non-specific IA	Second phase: specific/specific + non-specific IA		Third phase: coupling IA + HD	Fourth phase: generalization of coupling IA + HD
Generators/columns	Art Universal [®] ; ADA-sorb [®] /Immunosorba [®] system	Com.Tec [®] Glycosorb ABO [®]	Com.Tec [®] + ADA-sorb [®] /Immunosorba [®] + Glycosorb ABO [®]	Life 18TM, TherasorbTM/Therasorb [®] Ig flex + hemodialysis monitor	Any type of monitor: Com.Tec [®] ADA-sorb [®] -Life TM , Therasorb TM
Type of patients	Recurrent glomerulonephritis on the allograft (n = 4), or highly sensitized kidney transplant candidates (n = 4) Autoimmune peripheral neuropathy (n = 2)	ABO-incompatible kidney-transplant candidates	ABO-incompatible + HLA-incompatible kidney-transplant candidates	ABO-incompatible + HLA-incompatible patient	ABO incompatible/HLA incompatible/ABO + HLA incompatible patients
Number of transplant patients	Four: one with a living kidney Donor: no suitable cadaveric donors for the other three patients	8 patients with a living kidney donor	2 patients with a living kidney donor	1 patient	9 patients
Outcome	Excellent renal function	1 vascular rejection treated successfully; excellent renal function	Excellent renal function	Excellent renal function	3 acute rejections (1 cellular, 1 vascular, 1 humoral); or excellent renal function

sible to eliminate anti-HLA antibodies from sensitized patients as well as anti-A or anti-B isoagglutinins at the same time, and particularly benefited those patients with concomitant ABOi and HLAi living-kidney transplantation. This new procedure provided more security and comfort for the patients, and use of the non-specific columns cut costs. Thus far, seven patients have been successfully treated and grafted using this procedure.

Phase 3 was implemented concomitantly with phase 2. During phase 2, in October 2012, we encountered a difficult situation with a living-kidney transplant candidate on hemodialysis. This patient was highly sensitized with two DSAs that had high mean fluorescence intensities in the setting of ABO-incompatibility and elevated anti-A isoagglutinin titers ($> 1/128$), which were remarkably resistant to both non-specific and specific IA sessions (> 10), performed as described above. This resistance to IA led the team to implement a new strategy (phase 3) that coupled IA with hemodialysis. This patient was treated using a new LIFE18™ IA monitor (TheraSorb™). This monitor has two specialized functions: 1) plasma separation through centrifugation/filtration; and 2) it uses non-specific columns (TheraSorb® Ig Flex, Miltenyi Biotec GmbH: sepharose + sheep immunoglobulins directed against human anti-Ig). Because of its small-volume circuit (80 mL), IA and dialysis can take place simultaneously via the 'Y' assembly (Figure 2).

This configuration has multiple benefits for the patient: the procedure is quicker; it is better tolerated because hemodialysis corrects for electrolytic problems caused by citrate anticoagulation with IA (variations in calcium and/or magnesium levels, *de novo* alkalosis); and bodyweight increases can be avoided. In contrast, each IA session, when performed alone, leaves the patient with 0.5–1 L of hyperosmotic fluid. In addition, using our new method, less time is required by caregivers per patient and, thus, other patients can be treated simultaneously.

However, this procedure requires: 1) vigilance by the caretaker, i.e., proficiency in using the IA circuit assembly at the same time as the hemodialysis circuit; and 2) a small number of trained paramedics because of the complexity of the two new techniques.

Achieving a low isoagglutinin titer ($< 1/10$) in the patient described above at pre-transplantation was a long and difficult process because she required 20 non-specific immunoadsorptions, four specific IAs, and three plasmapheresis sessions at pre-transplant. Nonetheless, she successfully received a transplant and her current serum creatinine at 9 months posttransplant is 90 $\mu\text{mol/L}$.

Phase 4 was implemented in January 2013 (see Table 1). This consisted of systematically performing hemodialysis in tandem with an IA session; the latter could be either specific- or non-specific. Combined hemodialysis — IA has now become a common procedure: it achieves the best possible tolerance for the patient, regardless of the IA monitor used.

Conclusion

Today, thanks to excellent doctor/nurse/biomedical technician interactions, the Toulouse DNTO has performed 16 ABO-incompatible, 7 ABOi/HLAi, and 7 HLAi renal transplantations, which have resulted in very good outcomes with regards to kidney-allograft function.

Throughout the process of designing and implementing this new IA technique, the team has been creative, flexible, committed, and available (e.g., some posttransplantation IA sessions took place at night). In addition, it requires technical competence and knowhow.

The implementation of this new IA technique by the CHU Toulouse team did not exclusively involve the transplantation program. During this time, we also treated patients with other conditions, e.g., focal segmental glomerular sclerosis recurring after kidney transplantation, myasthenia gravis, and Guillain-Barré syndrome.

Acknowledgements

We would like to thank all the APHA team for its enthusiasm and commitment, which has allowed the implementation of this new IA procedure in our department. We also thank Fresenius Medical (France) for their long-term help in setting-up this program.

References

1. Hohenstein B., Bornstein S.R., Aringer M. *Immunoabsorption for connective tissue disease // Atheroscler. Suppl.* — 2013. — 14(1). — 185–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis. 2012.10.034.
2. Kuhn C., Kuhn A., Markau S., Kastner U., Osten B. *Effect of immunoabsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis // J. Clin. Apher.* — 2006. — 21(4). — 266–70.
3. Agence Biomedecine. 2010. <http://www.agence-biomedecine.fr/professionnels/le-programme-rein.html>
4. Montgomery R.A., Warren D.S., Segev D.L., Zachary A.A. *HLA incompatible renal transplantation // Curr. Opin. Organ Transplant.* — 2012. — 17(4). — 386–392.
5. Vo A.A., Lukovsky M., Toyoda M. et al. *Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation // New Eng. J. Med.* — 2008. — 359(3). — 242–251.
6. Yaich S. *ABO-Incompatible kidney transplantation // Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* — 2013. — 24(3). — 463–472.
7. Tanabe K., Takahashi K., Sonda K. et al. *Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience // Transplantation.* — 1998. — 65(2). — 224–228.
8. Toma H., Tanabe K., Tokumoto T. *Long-term outcome of ABO-incompatible renal transplantation // Urol. Clin. N. Am.* — 2001. — 28(4). — 769–780.
9. Inui M., Ishida H., Omoto K. *Kidney transplantation at Tokyo Women's Medical University // Clin. Transplant.* — 2011. — 127–143.
10. Shishido S., Hyodo Y.Y., Aoki Y. et al. *Outcomes of pediatric ABO-incompatible kidney transplantations are equivalent to ABO-compatible controls // Transplant. Proc.* — 2012. — 44(1). — 214–216.
11. Genberg H., Kumlein G., Wennberg L., Tyden G. *Isoagglutinin adsorption in ABO-incompatible transplantation // Trans. Apher. Sci.* — 2010. — 43(2). — 231–235.
12. Zito A., Schena A., Grandaliano G. et al. *Increasing relevance of donor-specific antibodies in antibody-mediated rejection // J. Nephrol.* — 2013. — 26(2). — 237–242.
13. Montgomery R.A., Lonze B.E., King K.E. et al. *Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival // New Eng. J. Med.* — 2011. — 365(4). — 318–326.

14. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — 15(12). — 3256-3262.

15. *Immunosorba & Globaffin Fresenius Medical Care.* <http://www.fmc-ag.com/122.htm>.

16. Al-Jedai A., Alsultan M., Almeshari K. et al. Cost analysis of kidney transplantation in highly sensitized recipients compared to in-

termittent maintenance hemodialysis // *Ann. Transplant.* — 2012. — 17(4). — 82-91.

Рецензент: зав. кафедрой нефрологии
НМАПО имени П.Л.Шупика Д.Д. Иванов

Получено 14.01.14, получено
в исправленном виде 22.01.14 □

Sébastien Maggioni¹, Eric Faubel¹, Martine Hermelin¹, Asma Allal¹, Lionel Rostaing^{1,2,3}

¹Department of Nephrology, Dialysis and Organ Transplantation, CHU Rangueil, 1, avenue Jean Poulhès, TSA 50032 — 31059 Toulouse Cedex 9, France

²Inserm U563 IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

³Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse, France

ИММУНОАДСОРБЦИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ДЕСЕНСИБИЛИЗАЦИИ НЕСОВМЕСТИМОГО ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ У КАНДИДАТОВ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЖИВОГО ДОНОРА

Резюме. Введение. Плазмаферез широко используется для удаления потенциально вредных антител из крови. Поскольку объем очищаемой плазмы ограничен, плазмаферез может быть заменен иммуноадсорбцией (ИА), более трудоемким и сложным методом, обеспечивающим очищение больших объемов плазмы, т.е. > 4 л против 1,5–2 л. Мы внедрили в наш отдел технику ИА с целью заменить плазмаферез при АВО-несовместимой (АВОi) и HLA-несовместимой (HLAi) трансплантации почки от живых доноров. При этом титры изоагглютининов (АВОi) или донор-специфических аллогенных антител (HLAi) должны были резко снизиться в претрансплантационном периоде после афереза и иммуносупрессии.

Методы. Мы разработали программу десенсибилизации на основе ИА, которая была начата в первом триместре 2010 года в рамках работы отдела острого поливалентного гемодиализа и афереза (Университетская больница Тулузы, Франция). В этой статье представлены все шаги, используемые для реализации этого метода ИА. К настоящему времени мы выполнили > 225 процедур ИА.

Результаты и выводы. Процедуры ИА сопровождалась прибавкой массы тела ~ 1 кг. Как правило, сначала выполнялась ИА, а затем процедура гемодиализа в тот же или на следующий день, однако мы могли одновременно выполнять ИА и гемодиализ (тандем-процедура). Тандем-процедура сокращала расходы. Реализация ИА позволила провести успешную трансплантацию почек 32 пациентам.

Ключевые слова: АВО-несовместимая трансплантация почки, десенсибилизация, гемодиализ, трансплантация HLA-несовместимых почек, иммуноадсорбция, трансплантация почки живого донора.

Sébastien Maggioni¹, Eric Faubel¹, Martine Hermelin¹, Asma Allal¹, Lionel Rostaing^{1,2,3}

¹Department of Nephrology, Dialysis and Organ Transplantation, CHU Rangueil, 1, avenue Jean Poulhès, TSA 50032 — 31059 Toulouse Cedex 9, France

²Inserm U563 IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France

³Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse, France

ІМУНОАДСОРБЦІЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ДЕСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ НЕСУМІСНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НИРКИ У КАНДИДАТІВ, ЯКІ МАЮТЬ ПОТЕНЦІЙНО ЖИВОГО ДОНОРА

Резюме. Вступ. Плазмаферез широко використовується для видалення потенційно шкідливих антитіл з крові. Оскільки обсяг плазми, що очищується, обмежений, плазмаферез може бути замінений імуноадсорбцією (ІА), більш трудомістким і складним методом, що забезпечує очищення великих обсягів плазми, тобто > 4 л проти 1,5–2 л. Ми впровадили в наш відділ техніку ІА з метою замінити плазмаферез при АВО-несумісній (АВО-i) і HLA-несумісній (HLA-i) трансплантації нирки від живих донорів. При цьому титри ізоагглютининів (АВОi) або донор-специфічних алогенних антител (HLAi) повинні були різко знизитися в претрансплантаційному періоді після аферезу та імуносупресії.

Методи. Ми розробили програму десенсибілізації на основі ІА, яка була розпочата в першому триместрі 2010 року в рамках роботи відділу гострого полівалентного гемодиализу та аферезу (Університетська лікарня Тулузи, Франція). У цій статті подані всі кроки, які використовуються для реалізації цього методу ІА. На цей час ми виконали > 225 процедур ІА.

Результати та висновки. Процедури ІА супроводжувалися збільшенням маси тіла ~ 1 кг. Як правило, спочатку виконувалася ІА, а потім процедура гемодиализу в той самий або наступний день, однак ми могли одночасно виконувати ІА і гемодиализ (тандем-процедура). Тандем-процедура скорочувала витрати. Реалізація ІА дозволила провести успішну трансплантацію нирок 32 пацієнтам.

Ключові слова: АВО-несумісна трансплантація нирки, десенсибілізація, гемодиализ, трансплантація HLA-несумісних нирок, імуноадсорбція, трансплантація нирки живого донора.



**ПОДВІЙНА ДІЯ ЗАВДЯКИ
ПОЄДНАННЮ МАГНІЮ
ТА ОРОТОВОЇ КИСЛОТИ¹⁻⁴!**

МАГНЕРОТ®

Показання до застосування:

- ішемічна хвороба серця,
- інфаркт міокарда,
- порушення ритму,
- пролапс мітрального клапана,
- артеріальна гіпертензія,
- нейровегетативні порушення.



Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг.

Показання

У комплексному лікуванні і для профілактики інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, спастичних станів (у тому числі м'язових судом), які супроводжуються дефіцитом магнію.

Лікування суправентрикулярного порушення серцевого ритму, недостатності лівого шлуночка, порушень ліпідного обміну.

Побічні ефекти

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові розлади (діарея або малооформлені випорожнення, які коригуються дозою).

Інші: можливі алергічні реакції, шкірні висипання.

1. Корпачев В.В., Гурина Н.М. Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины, г. Киев. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата // МЗЖ, 2007, № 2. 2. Haase N., Goll S.W., Zickmann B., 2003. 3. Geiss K.R., Sterglou N., Neuenfeld H.U., Jester H.G. Effects of magnesium orotate on excessive tolerance in patients with coronary heart disease // Cardio Drug Ther. 1998, 12, 153-156. 4. Ziskoven R.M. // Erfahrungshellkunde, 1986, 12, 888-892. 5. Новикова О.В. Магнерот® в лечении неврологических заболеваний // МНЖ, 2009, № 1. 6. Громова О.А. Мышечные судороги, повышенная судорожная готовность: роли магния и оротовой кислоты // Фарматека, 2011, № 8. 7. Ярош А.К. Магний и оротовая кислота — два из наиболее важных компонентов для регуляции функции нервной и мышечной систем организма // МЗЖ, 2010, № 8.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

John CUNNINGHAM¹, Mariano RODRÍGUEZ², Piergiorgio MESSA³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK,

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

МАГНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 3-й И 4-й СТАДИИ И У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Резюме. Почки играют жизненно важную роль в гомеостазе магния, и, хотя циркуляция магния в почках является процессом, хорошо адаптируемым к различным условиям, при значительном снижении функции почек эта способность ухудшается. При умеренно выраженной хронической почечной недостаточности (ХПН) увеличение фракционной экскреции магния во многом компенсирует снижение скорости клубочковой фильтрации для поддержания нормального уровня магния в сыворотке крови. Тем не менее при более выраженной ХПН (когда клиренс креатинина снижается менее 30 мл/мин) этот компенсаторный механизм становится неадекватным; выраженная гипермагниемия чаще развивается у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин. Кальций и магний, поступающие с пищей, могут влиять на всасывание друг друга в кишечнике. Хотя результаты данного процесса противоречивы, при этом влияние витамина D на абсорбцию магния в кишечнике несколько неопределенное. У пациентов, находящихся на диализе, было исследовано влияние различных концентраций магния и кальция в диализате при гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД). Результаты показывают, что в целом применение диализата, содержащего 0,75 ммоль/л магния, вероятно, может привести к слабой гипермагниемии; диализат, концентрация магния в котором составляет 0,5 ммоль/л, является неопределенным в отношении уровня сывороточного магния; в то время как при использовании диализата, концентрация магния в котором составляет 0,2 и 0,25 ммоль/л, уровень магниемии остается в основном в пределах нормы, с небольшой склонностью к гипомагниемии. В то время как концентрация магния в диализате является одной из основных детерминант баланса магния у пациентов, находящихся на ГД или ПД, также важную роль играют и другие факторы, такие как питание и медикаментозная терапия (например, применение слабительных или антацидных препаратов). Также в данном обзоре рассмотрено влияние магния на уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) у диализных больных. Хотя различные исследования показали, что пациенты с более высокими сывороточными концентрациями магния, как правило, имеют более низкие уровни ПТГ, многие из них имеют методологические ограничения. Мы также рассмотрим вопросы, касающиеся взаимодействия магния и костной ткани у пациентов с уремией.

Ключевые слова: костная ткань; ХПН, гемодиализ; магниесодержащий диализат; диуретики; магний; пищевые добавки, содержащие магний; перитонеальный диализ.

Введение

Регуляция магния и его элиминация у пациентов с болезнями почек изучены несколько недостаточно. Несмотря на это, известно, что уровень магния в сыворотке крови увеличивается, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается менее ~20–30 мл/мин, но неизвестно, что происходит с сывороточной концентрацией магния у пациентов с незначительным снижением СКФ (например, при хронической почечной недостаточности (ХПН) 1–3-й стадий, при СКФ > 30 мл/мин) или какая доля таких пациентов, вероятно, будет иметь гипермагниемии [1]. Кроме того, мы также должны рассмотреть взаимосвязь между уровнем магния в сыворотке крови и общим содержанием магния в организме, поскольку магний является преимущественно внутриклеточным катионом [2]. Примене-

ние пероральных препаратов, содержащих магний (например, некоторые слабительные и антациды), может привести к гипермагниемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек [3–6], и наоборот, использование мочегонных препаратов может привести к снижению уровня магния.

Гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД) обеспечивают различные уровни магниемии у пациентов с ХПН 3-й и 4-й стадий. Мы рассмотрим, в какой степени концентрация сывороточного магния зависит от диализата, содержащего концентрат магния и магниевые добавки. Наконец, мы обсудим влияние магния на паращитовидную железу, предполагая наличие обратной зависимости между концентрацией магния в сыворотке крови и уровнем паратиреоидного гормона (ПТГ) у диализных пациентов, и на костную ткань.

Уровень магния в сыворотке крови при ХПН

У здоровых людей абсорбция магния в кишечнике и его почечная экскреция регулируются таким образом, чтобы поддерживать в организме баланс магния (см. de Waaij и соавт. [7]). Частичная абсорбция магния (происходит главным образом в тонком кишечнике) зависит от пищевого рациона. В нормальных условиях всасывается ~30–50 % потребляемого магния. Тем не менее при низком потреблении магния частичная абсорбция возрастает до 80 %, а при высоком потреблении абсорбция снижается до ~25 % [8, 9]. Эксперименты, проведенные на восьми добровольцах, получавших с пищей магниесодержащие добавки, показали, что, как только количество магния, поступавшего с пищей, увеличилось с 1,5 ммоль (3 мг-экв) до 40 ммоль (80 мг-экв), фракция магния, абсорбированного в кишечнике, постепенно понижалась с 65 до 11 % [10].

Почки играют жизненно важную роль в гомеостазе магния: регулирование экскреции магния определяется фильтрацией и реабсорбцией. У лиц с нормальной функцией почек ежедневно фильтруется ~74–100 ммоль (1800–2400 мг) магния [2, 3] (см. также исследование Вааји и соавт. [7]). Около 70–80 % магния, находящегося в плазме, является ультрафильтрованным, ~95 % отфильтрованного в первичную мочу магния подлежит канальцевой реабсорбции, и только 5 % выводится из организма с мочой [9]. Почечная экскреция магния зависит в значительной степени от его концентрации в плазме: при гипермагниемии фракционная экскреция магния высокая, в то время как при гипомагниемии она низкая [9].

Нарушение функции почек является давно известной, часто возникающей предпосылкой для развития гипермагниемии. Тем не менее при умеренной ХПН увеличение фракционной экскреции магния компенсирует потерю функции почек, так что уровень магния в сыворотке крови сохраняется в пределах нормы. Интересен тот факт, что, вероятно, имеют место различия экскреции магния у диабетиков и людей, не страдающих сахарным диабетом. При обследовании пациентов с наличием или отсутствием сахарного диабета (при клиренсе креатинина в пределах от 115 до > 30 мл/мин/1,73 м²), не принимающих диуретики, была обнаружена выраженная обратная корреляция между клиренсом креатинина и уровнем сывороточного магния у недиабетиков, в то время как у диабетиков такая

зависимость отсутствовала (рис. 1). Уровни общего сывороточного и ионизированного магния, будучи в обеих группах еще в пределах нормы, были значительно ниже у больных сахарным диабетом ($0,773 \pm 0,070$ и $0,489 \pm 0,050$ ммоль/л соответственно), чем в группе пациентов, не страдающих сахарным диабетом ($0,834 \pm 0,070$ и $0,534 \pm 0,050$ ммоль/л соответственно) (двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок: $P < 0,001$) [11].

С дальнейшим ухудшением функции почек, когда выраженность ХПН доходит до 4-й и 5-й стадий, количественная экскреция магния имеет тенденцию к снижению [3] и больше не может быть компенсирована повышением фракционной экскреции магния. Прежде всего это становится очевидным, как только клиренс креатинина снижается < 30 мл/мин и, в частности, < 10–15 мл/мин (рис. 2) [12, 13]. Таким образом, явная гипермагниемия развивается чаще у пациентов с клиренсом креатинина

< 10 мл/мин [12] (рис. 3). Таким образом, пациенты с почечной недостаточностью могут быть более восприимчивы к изменениям, связанным с потреблением магния с пищей или приемом препаратов (например, антацидов или фосфатсвязывающих препаратов) и/или диуретиков [9, 14, 15]. Кроме того, на абсорбцию магния в кишечнике также влияет кальций, и наоборот (см. обзор Hardwick и соавт.

— Гомеостаз магния зависит от адаптивности абсорбции магния в кишечнике и реабсорбции магния в почках.

— У пациентов с клиренсом креатинина до ~30 мл/мин потеря функции почек в целом может компенсироваться путем увеличения фракционной экскреции магния, и, таким образом, сывороточные уровни сохраняются в пределах нормы.

— Ниже указанного уровня почечной функции компенсаторные механизмы не срабатывают, и у пациентов с клиренсом креатинина < 10 мл/мин, вероятнее всего, будет иметь место гипермагниемия.

[16]). Сообщается, что высокие концентрации кальция в кишечнике оказывают подавляющее влияние на всасывание магния [17, 18], однако эти данные не подтверждаются другими исследованиями [19, 20]. В отношении влияния магния на абсорбцию кальция результаты противоречивы, при этом в некоторых исследованиях описываются случаи уменьшения абсорбции кальция, связанного с повышением уровня магния [18, 19], — эффект, который не наблюдался другими [21]. Кроме того, на всасывание магния в кишечнике может влиять витамин D, хотя эти данные также противоречивы. Высокие дозы 1,25-дигидрокси-витамина D увеличивают всасывание магния, однако магний всасывается также и независимо от витамина D и состояния рецепторов к витамину D, присутствующих в кишечнике [16].

Магний у диализных пациентов

В норме в организме человека концентрации общего и ионизированного магния в сыворотке крови обычно находятся в пределах 0,65–1,05 ммоль/л и 0,45–0,74 ммоль/л соответственно. У пациентов,

находящихся на ГД и ПД, концентрации как общего, так и ионизированного магния часто слегка выше нормального диапазона, и, как было продемонстрировано, они зависят от остаточной функции почек [1], применения той или иной фармакотерапии, соблюдения той или иной диеты и элиминации, осуществляемой при помощи диализа (см. отчеты Heaton и Parsons [21], Hutchison и Wilkie [22] и Jahnhen-Dechent и Ketteler [23]). Слабо выраженная гипермагниемия была описана при использовании диализата, концентрация магния в котором составляла 0,75 ммоль/л, у пациентов, подвергавшихся как ПД, так и ГД, при этом результаты использования диализатов, концентрация магния в которых составляла 0,5 и/или 0,25 ммоль/л, не были столь однозначными (для получения более детальной информации см. табл. 1, а также далее эту статью).

Для оценки значимости ионизированного и общего магния был проведен анализ нескольких исследований, посвященных изучению ионизированного магния в сыворотке крови у диализных больных по сравнению со здоровыми, с целью обнаружения перегрузки магнием. Более низкие уровни ионизированного магния могут быть связаны с более высоким содержанием всего комплекса магния (представленного в виде фосфатов, цитратов, сульфатов) у диализных больных по сравнению с группой здоровых пациентов [24], в то время как снижение уровня альбумина, которое часто присутствует у диализных больных, может привести к более высокому содержанию ионизированного магния, оказывая, таким образом, противоположный эффект [25, 26]. Некоторые исследования показали снижение уровня ионизированного магния [24, 27, 28], в то время как другие не выявили подобного [29, 30] (подробные значения указаны в табл. 2). Таким образом, доля ионизированного магния у диализных пациентов, вероятнее всего, имеет пере-

менное значение и составляет ~60–70 % от общего содержания магния. Магнийевый комплекс, оцененный только в одном отчете, составляет ~16 % от общего содержания магния у пациентов, подвергшихся ПД [24].

Поискам лучшего маркера для диагностики перегрузки магнием было посвящено несколько исследований, в которых изучались не только концентрации сывороточного магния, но и концентрации общего и ионизированного магния в тканях организма или клетках крови (т.е. эритроцитах и мононуклеарных клетках периферической крови) у пациентов, перенесших ГД или ПД. Полученные результаты были крайне разнообразными. Поскольку в молодых эритроцитах магний содержится в более высокой концентрации, чем в более старых клетках [31], можно ожидать, что у диализных пациентов концентрация магния в эритроцитах будет выше. В действительности же было обнаружено, что средняя концентрация магния в эритроцитах в ряде исследований у диализных пациентов была значительно выше по сравнению со здоровыми добровольцами [32–34] или с группой пациентов, имевших нарушения функции почек и не подвергавшихся диализу [35]. Однако у пациентов с более высоким уровнем гематокрита (т.е. > 30 % [32]) или проходивших курс лечения эритропоэтином [34] различия в концентрациях магния в эритроцитах по сравнению с контрольной группой были незначительными, и, более того, присутствовала значительная обратная корреляция между концентрацией магния в эритроцитах и гематокритом у больных, находящихся на продолжительном диализе [32]. В одном из исследований прослеживалась корреляция между концентрациями общего и ионизированного сывороточного магния и концентрациями общего внутриклеточного магния в эритроцитах [33]. Напротив, общие уровни магния в мононуклеарных клетках не были свя-

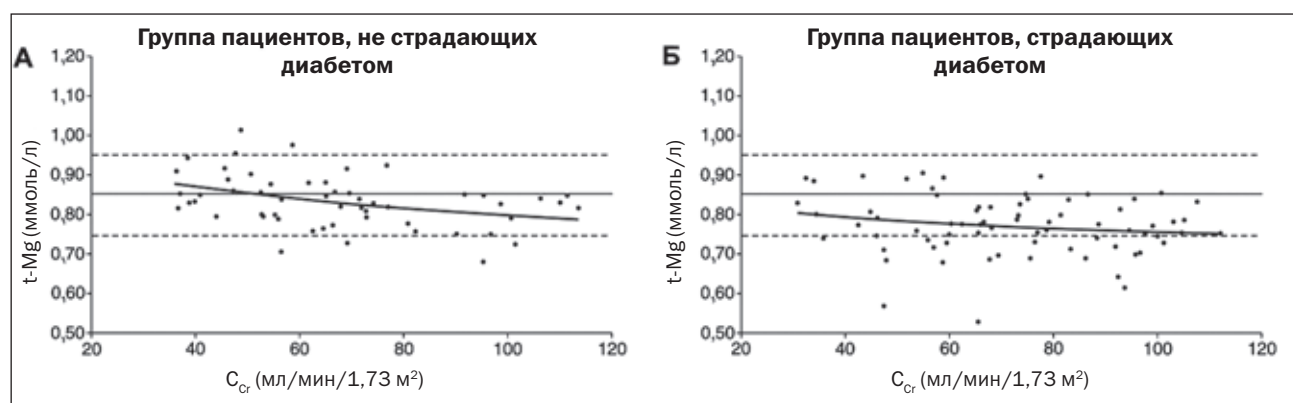


Рисунок 1. Распределение уровня магния в сыворотке крови (t-Mg) в зависимости от клиренса креатинина (ККр) у лиц, не страдающих сахарным диабетом (А) и больных сахарным диабетом (Б) (адаптировано из отчета [11]). (Сплошная линия показывает направление t-Mg согласно регрессионному анализу; контрольный уровень, а также верхние/нижние его пределы показаны сплошными и пунктирными линиями соответственно.) У пациентов, не страдающих сахарным диабетом, при снижении ККр с 115 до 30 мл/мин/1,73 м² уровень сывороточного магния t-Mg значительно увеличился ($r = -0,38$, $P < 0,001$), в то время как в группе пациентов, страдающих диабетом, этого не наблюдалось ($r = -0,18$, $P > 0,05$)

заны с уровнями сывороточного магния и не были дифференциальными для обнаружения магниевой перегрузки [33].

Исходя из вышесказанного, ни одно из исследований, касающихся как ионизированного сывороточного магния, так и ионизированного магния в мононуклеарных эритроцитах периферической крови, не было полезным для выявления перегрузки магнием. В противоположность этому измерение содержания магния в волосах показало, что оно значительно выше у диализных пациентов ($n = 31$), чем у пациентов с нарушениями функции почек и не подвергшихся диализу ($n = 15$): 104,0 мкг/г волос по сравнению с 21,0 мкг/г волос соответственно ($P < 0,001$) [35]. Таким образом, данный анализ может выявить перегрузку магнием, однако она не может быть использована в качестве общепринятого маркера.

Уровни сывороточного магния и магниесодержащий диализат

Способность магния к диффузии. Концентрация магния в диализате является одним из основных факторов, определяющих баланс магния у пациентов, подвергающихся ГД или ПД. В процессе диа-

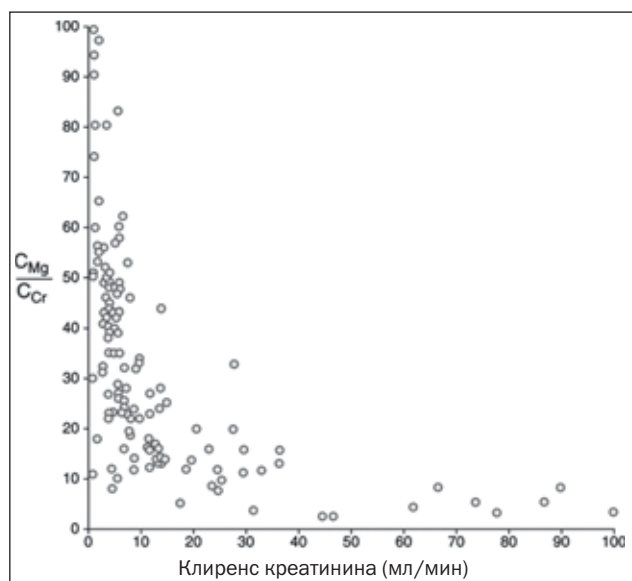


Рисунок 2. Отношение между дробной экскрецией магния и клиренсом эндогенного креатинина (ККр) у пациентов с ХПН. Каждая точка представляет собой результат, полученный у отдельно взятого пациента

— У пациентов, подвергающихся ГД и ПД, уровни общего и ионизированного магния обычно незначительно выше нормального диапазона (0,65–1,05 и 0,45–0,74 ммоль/л соответственно).

— Были исследованы ионизированный магний в сыворотке крови и многие другие потенциальные маркеры, для того чтобы увидеть, будут ли они более показательными для обнаружения магниевой перегрузки, чем уровень общего сывороточного магния.

— Измерение уровней ионизированного сывороточного магния, а также ионизированного магния мононуклеарных клеток крови и эритроцитов не приносит пользы для определения перегрузки магнием.

лиза магний легко проходит через перитонеальные мембраны, и количество элиминируемого магния зависит от ультрафильтрации и от градиента концентрации диффундирующего магния между сывороткой и диализной жидкостью у пациентов, подвергающихся как ГД, так и ПД [9, 36, 37]. Ионизированный магний колеблется от 60 до 70 % от об-

щего количества магния в сыворотке в зависимости от концентрации белка и доли магния, входящего в другие соединения (см. выше). Принимая также во внимание эффект Гиббса — Доннана (т.е. ухудшение свободной диффузии катионов и, как следствие, накопление более высоких концентраций катионов в полости, содержащей неспособные к диффузии анионные белки, по сравнению с той, которая не содержит каких-либо белков), что увеличивает

концентрацию магния в диализате до необходимой цифры 0,96² [38], можно сделать вывод, что в большинстве случаев только концентрация диализата магния ~0,5 ммоль/л ($\times 0,96^2 = 0,46$ ммоль/л) или ниже (рис. 4) приведет к элиминации магния путем диффузии.

Перитонеальный диализ. На протяжении многих лет для ПД в качестве «стандартного» диализата для большинства пациентов применялись растворы с концентрацией магния 0,75 ммоль/л и концентрацией кальция 1,75 ммоль/л, хотя в течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к применению диализата с пониженным содержанием кальция. У

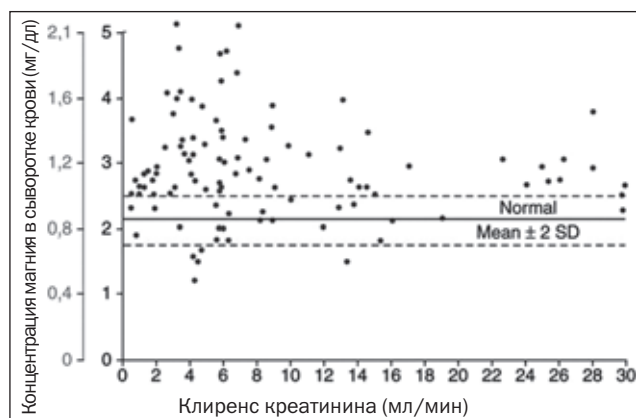


Рисунок 3. Отношение между уровнем магния в сыворотке крови и клиренсом креатинина у пациентов с ХПН. Каждая точка представляет собой результат у отдельно взятого пациента. Нормальный диапазон уровня магния в сыворотке: 0,65–1,05 ммоль/л (1,58–2,55 мг/дл)

пациентов, у которых использовались эти растворы, отмечалась незначительная гипермагниемия [37, 39, 40] (табл. 1). Это связано с тем, что перемещение магния посредством диффузии осуществлялось в основном в организм пациента, приводя, таким образом, к положительному балансу [39, 41].

В качестве примера можно привести слабую гипермагниемию в исследовании с использованием такого «стандартного» диализата ($n = 8$) (табл. 1) [39]. Диализный баланс ($2,0 \pm 0,3$ ммоль/сутки (46 ± 8 мг/сутки)) и общий метаболический баланс магния у пациентов, находящихся на белковой диете из расчета 1,0 и 1,4 г/кг массы тела, были положительными ($11,9 \pm 0,4$ ммоль/сутки (46 ± 10 мг/сутки)) и $2,7 \pm 1,1$ ммоль/сутки (66 ± 28 мг/сутки)) соответственно [39]. В противоположность этому, у пациентов, которым вводится диализат с низкими концентрациями магния (0,25 ммоль/л), спустя некоторое время уровни магния в сыворотке крови нормализовались, поскольку диализный баланс магния постоянно отрицательный, независимо от концентрации глюкозы, использования икодекстрина (т.е. ультрафильтрации) или метода лечения (непрерывный амбулаторный ПД или автоматический ПД) [40–42] (табл. 1).

Как уже говорилось ранее, сывороточный магний нельзя рассматривать как показатель общего содержания магния в различных тканях, и нормомагниемия не обязательно исключает недостаток магния в организме [43]. Кроме того, вполне может иметь место медленная, непрерывная потеря магния в организме при использовании диализата, содержащего низкую концентрацию магния (0,25 ммоль/л) в течение длительного периода лечения: 4, 8 и 12 месяцев после введения раствора; персистирующая гипомагнемия имела место у 21, 64 и 37 % пациентов соответственно [42–46]. Многим из этих пациентов для нормализации уровней сывороточного магния было необходимо введение пищевых добавок [45, 46], а в одном из исследований введения пищевых добавок, содержащих магний, было недостаточно, в результате чего для 15 % таких пациентов сульфат магния вводился в жидкость, используемую для ПД [46].

Другие растворы, использованные для ПД, содержали магний в концентрации 0,5 ммоль/л, и у пациентов, которым вливались такие растворы, как правило, был нормальный уровень сывороточного магния [1, 37], при этом даже по окончании средней продолжительности лечения ~28 месяцев гипомагнемия не развивалась [37].

Гемодиализ. В прошлом концентрация магния в жидкости, используемой для диализа, обычно составляла 0,75 ммоль/л, при этом довольно часто наблюдалась небольшая гипермагниемия [27, 47, 48]. При использовании во время диализа жидкости с концентрацией магния 0,5 ммоль/л у пациентов обнаруживалась как незначительная гипермагниемия, так и нормомагниемия [29, 49].

В нескольких исследованиях более подробно изучались изменения концентрации сывороточного магния и потока магния во время ГД. В одном исследовании во время ГД с использованием жидкости, содержащей 0,75 ммоль/л магния, наблюдалось значительное снижение концентрации сывороточного магния, хотя концентрация магния в диализате была выше, чем фактические концентрации ионизированного сывороточного магния, что, возможно, отражает важность эффекта Гиббса — Доннана [27]. В другом исследовании с использованием диализата с концентрацией магния 0,74 ммоль/л (1,8 мг/дл) снижение концентрации сывороточного магния не было значительным [50]. В этом последнем исследовании была обнаружена большая вариабельность элиминации магния (как отрицательный, так и положительный его баланс), которая существенно зависела от первоначальных концентраций магния в сыворотке крови. При использовании более низких концентраций, например от 0,0 до 0,25 ммоль/л, у каждого из пациентов наблюдалась элиминация магния и снижение его концентрации в сыворотке крови [48, 50] (табл. 1). Тем не менее диализат, не содержащий магния, переносился плохо, и поскольку большинство пациентов, участвующих в клиническом этапе данного исследования, испытывали судороги икроножных мышц, было принято решение о быстром переключении на использование диализата, содержащего до 0,75 ммоль/л (1,8 мг/дл) магния [50]. Может показаться удивительным, но наряду с другими исследованиями [33], в ходе исследования Nilsson и соавт. [48] уровни магния в мышечной ткани и лимфоцитах спустя 4 месяца использования диализата с концентрацией магния 0,2 ммоль/л существенно не изменились по сравнению с исходными уровнями, диагностированными до проведения исследования.

В эпидемиологическом исследовании с участием 27 544 пациентов была выявлена лишь слабая корреляция базовой заданной концентрации сывороточного магния в диализате у пациентов ($r = 0,22$, $P < 0,0001$). Тот факт, что использование диализной жидкости, содержащей как 0,75 ммоль/л, так и 0,5 ммоль/л магния, не привело к последовательным результатам в отношении уровня сывороточного магния, предполагает, что у пациентов в терминальной стадии ХПН кроме магния, содержащегося в диализате, важную роль в обеспечении определенного уровня сывороточного магния могут также играть и такие факторы, как поступление магния с пищей и применение магнийсодержащих препаратов (например, антацидов) [51].

Влияние диализатов, содержащих различные концентрации магния, на гемодинамику имеет важное значение. Исследование с акцентом на гемодинамические изменения, в которых концентрации кальция и магния, присутствующие в диализате, последовательно изменялись в группе из восьми пациентов, которым был проведен ГД, показали,

Таблица 1. Общий уровень Mg в сыворотке крови и диалитический баланс у пациентов, подвергавшихся ГД и ПД^a

1	2	3	4	5	6
	Исследование	n	Концентрация Mg в диализате (ммоль/л)	Концентрация общего сывороточного Mg (ммоль/л)	Комментарии
ПД	Blumenkrantz и соавт. [39]	8	0,75	1,27 ± 0,04	Отмечалась слабая гипермагниемия
	Hutchison и соавт. [42]	11	0,75 (ИД)	1,24 ± 0,06	Изначально отмечалась слабая гипермагниемия. Средняя концентрация сывороточного Mg понизилась с 1,24 до 0,89 ммоль/л (P < 0,001) и оставалась на уровне в среднем 0,94 ммоль/л на протяжении последующих 6 месяцев
		11	0,25 (Исслед.)	0,94 ± 0,04 ^b	
	Katorpodis и соавт. [37]	34	0,75	1,15 ± 0,11	Слабая гипермагниемия в группе получавших диализат с концентрацией Mg 0,75 ммоль/л
		34	0,50	0,94 ± 0,14	Выраженное понижение концентрации сывороточного Mg у пациентов, концентрация Mg в диализате которых была низкой, по сравнению с теми, которые получали диализат с более высокими концентрациями Mg (P < 0,001). Гипермагниемия развивалась значительно чаще в группе подвергшихся диализу, концентрация Mg в диализате которых составляла 0,75 ммоль/л. Ни у одного из пациентов не развивалась гипомагниемия
	Saha и соавт. [1]	26	(ИД)	1,11 ± 0,22	В группе подвергшихся диализу, концентрация Mg в диализате которых составляла 0,75 ммоль/л, отмечалась слабая гипермагниемия. Концентрация ионизированного Mg в сыворотке была выше у пациентов с остаточной функцией почек, нежели у пациентов с отсутствием таковой (0,77 ± 0,10 ммоль/л против 0,69 ± 0,11 ммоль/л)
		13	0,75	1,22 ± 0,20 ^b	
		10	0,50	1,02 ± 0,15 ^b	
		3	0,25	0,98 ± 0,35 ^b	
	Eisenman и соавт. [54]	5	0,75	0,85 ± 0,13	Повышение концентрации Mg в диализате способствовало повышению концентрации сывороточного Mg
			0,25	0,71 ± 0,20	
	Ejaz и соавт. [45]	33	0,5–0,6 (ИД)	0,85 ± 0,02	У 64 % пациентов развивалась гипермагниемия в результате постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) при использовании диализата с концентрацией Mg 0,25 ммоль/л. 13 пациентов из этих 21 с целью коррекции уровня Mg принимали магнийсодержащие препараты
		21	0,25	0,55 ± 0,01	
		12	0,25	0,800 ± 0,035	
	Hutchison и соавт. [40]	16	0,75		Диализный баланс:
		0,25		0,75 ммоль/л, 3,86% Глю: –0,32 ± 0,11 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 1,36% Глю: –0,58 ± 0,13 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 3,86% Глю: –1,07 ± 0,11 ммоль/сеанс обмена 0,75 ммоль/л, 1,36% Глю: –0,01 ± 0,08 ммоль/сеанс обмена;	
Eddington и соавт. [41]	12	0,75		Диализный баланс:	
	12	0,25		0,75 ммоль/л, 1,36% Глю: 0,49 ± 0,36 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, 1,36% Глю: –1,65 ± 0,7 ммоль/сеанс обмена; 0,25 ммоль/л, икодекстрин: –1,29 ± 0,34 ммоль/сеанс обмена.	

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6
					Уровень среднесуточной трансперитонеальной потери Mg составлял $-0,8$ ммоль/24 ч при использовании диализата с концентрацией Mg $0,75$ ммоль/л плюс икодекстрин по сравнению с уровнем среднесуточной потери Mg $-3,26$ ммоль/24 ч при использовании диализата с концентрацией Mg $0,25$ ммоль/л плюс икодекстрин
	Tattersall и соавт. [44]	43	0,75 (ИД) 0,25 (Исслед.)	$1,07 \pm 0,17$ $0,87 \pm 0,19^{\Gamma}$	Отмечалось выраженное снижение уровней сывороточного Mg
ГД	Gonella и соавт. [47]	13	0,75	$1,17 \pm 0,05$	Отмечалась выраженная гипермагниемия в группе пациентов, в диализате которых концентрация Mg составляла $0,75$ ммоль/л
		12	0,25	$0,78 \pm 0,02$	
	Nilsson и соавт. [48]	22	(ИД) 0,75	1,13 $1,13 \pm 0,13^{\Gamma}$	Отмечалась слабая гипермагниемия в группе пациентов, в диализате которых концентрация Mg составляла $0,75$ ммоль/л, а также выраженное снижение уровня сывороточного Mg у пациентов с более низкой концентрацией Mg в диализате по сравнению с теми, в диализате которых концентрация Mg была более высокой ($P < 0,01$). Изменений в уровнях Mg в мышечной ткани или лимфоцитах не отмечалось
			0,20	$0,94 \pm 0,24^{\Gamma}$	
	Navarro и соавт. [49]	110	0,49	$2,8 \pm 0,4^{\text{б}}$	У 73 % пациентов отмечалась слабая гипермагниемия (уровни сывороточного Mg составляли выше $2,47$ мг/дл)
	Saha и соавт. [29]	47	0,50	$1,01 \pm 0,19$	Были обнаружены нормальные уровни сывороточного Mg
			0,25	$0,94 \pm 0,18$	
			Контрольная гр.	$0,82 \pm 0,08$	
Kelber и соавт. [50]	8	0,75	Pre: $1,32 \pm 0,12$ Post: $1,22 \pm 0,04$	Пациенты принимали перорально MgCO_3 в качестве вещества, связывающего фосфаты Диализный баланс:	
		0,25	Pre: $1,40 \pm 0,12$ Post: $0,86 \pm 0,08$		0,75 ммоль/л: $23,03 \pm 20,57$ ммоль/сеанс; 0,25 ммоль/л: $125,86 \pm 28,38$ ммоль/сеанс;
		0,00	Pre: $1,36 \pm 0,08$ Post: $0,66 \pm 0,08$		0,00 ммоль/л: $199,89 \pm 18,10$ ммоль/сеанс

Примечания: ^а — ИД — исходные данные; Исслед. — данные, полученные при исследовании; Глю — глюкоза; Pre — до диализа; Post — после диализа; ^б — за 6 месяцев; ^в — за 13 месяцев; ^г — за 4 месяца.

что комбинированное применение диализата, содержащего $1,25$ ммоль/л кальция и $0,25$ ммоль/л магния, приводит к значительному снижению средних цифр артериального давления благодаря снижению сердечного индекса, который не был компенсирован увеличением общего периферического сопротивления [52]. Тем не менее сочетание диализата, содержащего $1,25$ ммоль/л кальция и $0,75$ ммоль/л магния, может помочь предотвратить изменение артериального давления, а комбинация с магнием в концентрации $0,5$ ммоль/л показала

промежуточные результаты [52]. В отличие от этого еще одно исследование было посвящено влиянию диализата, содержащего высокие и низкие концентрации магния ($1,0$ и $0,5$ ммоль/л) у пациентов, находящихся на ГД ($n = 20$), на сердечно-сосудистую систему и гемодинамику с использованием серии эхокардиографических исследований [53]. Было выявлено, что в процессе диализа диализат, содержащий высокие концентрации магния, не оказывал положительного влияния на стабильность артериального давления и сердечно-сосудистую деятельность [53].

— В диализате у пациентов, подвергавшихся ГД и ПД, были исследованы различные концентрации магния и кальция.

— Результаты показывают, что магний в концентрации $0,75$ ммоль/л может вызывать незначительную гипермагниемия.

— Для более низких концентраций магния в диализате (например, $0,5$ ммоль/л) результаты были менее последовательными.

— При использовании диализата, концентрация магния в котором составляла $0,2$ и $0,25$ ммоль/л, уровень сывороточного магния был в основном нормальным или имела место гипомагниемия.

Влияние магния на ПТГ

Вторичный гиперпаратиреоз является почти неизбежным осложнением хронической почечной недостаточности и может возникнуть у пациентов с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени [55]. Уровень кальция и фосфата в сыворотке крови, а также кальцитриол и фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), как известно, играют ключевую роль в регулировании синтеза и секреции ПТГ [56–58]. Кальций является доминирующим активатором кальций-чувствительного рецептора (Ca-ЧР), однако другие двух- и трехвалентные катионы также являются мощным активатором I типа этого рецептора. Уровни сывороточного магния могут, таким образом, играть важную регуляторную роль в секреции ПТГ [59, 60].

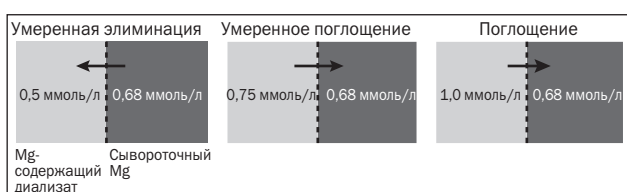


Рисунок 4. Элиминация магния при диализе и его поглощение зависит от градиента магния в диализате-сыворотке (в зависимости от общей концентрации в сыворотке магния 1,05 и ионизированного (т.е. способного диффундировать) магния в сыворотке 65 %)

Механизм регуляции интактного ПТГ (иПТГ) внеклеточным кальцием изучен хорошо, однако механизм, посредством которого сывороточный магний влияет на уровень ПТГ, до сих пор до конца не выяснен. Исследования, проведенные *in vitro* [61] и *in vivo* в организме животных и человека [59, 61, 62], показали, что высокие концентрации магния аналогично кальцию понижают секрецию ПТГ. Высокие концентрации кальция активируют внеклеточные Ca-ЧР, что в конечном итоге приводит к снижению секреции ПТГ [56, 63]. Ca-ЧР является рецептором, связанным с G-белком, что приводит к увеличению внутриклеточного кальция, стимуляции фосфолипазы A и ингибированию накопления цАМФ посредством $G\alpha_i$ и $G\alpha_q$ белков. Известно, что магний способен активировать Ca-ЧР, хотя и в 2–3 раза меньше, чем кальций, в плане активации эффекторной молекулы фосфолипазы C. Кроме того, места для связывания кальция и магния, вероятно, отличаются [61, 64, 65]. Более того, исследование, проведенное *in vitro*, показало, что добавление внеклеточного магния в отдельные изолированные клетки парашитовидной железы коровы влияет на внутриклеточную концентрацию кальция посредством двух независимых механизмов, которые регулируют секрецию ПТГ [66]. Таким образом, в дополнение к Ca-ЧР, вероятно, существуют и другие механизмы, влияющие на регуляцию ПТГ под действием магния, включающие дополнительные рецепторы. При этом используется предостере-

жение, касающееся концентрации внеклеточного магния: последствия для внутриклеточного кальция имели место только при концентрациях магния $> 1,2$ ммоль/л, а секреторный ответ оценивали с помощью крайне высоких концентраций магния — 4,5 и 9,0 ммоль/л [66].

С другой стороны, фенотип снижения секреции ПТГ наблюдается у пациентов с тяжелой гипомагниемией даже в случае низкой концентрации кальция [67–69]. Исследования *in vitro*, изучавшие двухфазную регуляцию секреции ПТГ парашитовидными клетками под воздействием магния, показали, что при уровнях магния $< 0,5$ ммоль/л секреция ПТГ подавляется внутриклеточным растормаживанием $Ca_{i/q}$ сигналов, что приводит к конститутивной активации Ca-ЧР [70, 71]. Эти данные дают объяснение наблюдаемому снижению секреции ПТГ при любой полученной концентрации кальция в условиях дефицита магния *in vitro* и у больных с тяжелой гипомагниемией [68, 70, 72]. В таких ситуациях кальций-зависимая регуляция может быть восстановлена путем повышения концентрации магния [70, 72].

В двух исследованиях, проведенных на пациентах, перенесших ПД, изучалось влияние различных концентраций кальция и магния в диализных растворах на уровни сывороточного магния и ПТГ [73, 74] (табл. 3). В исследовании Wei и соавт. был проведен ретроспективный анализ пациентов ($n = 46$), которым, согласно описаниям авторов, был проведен диализ стандартным раствором, содержащим кальций (1,62 ммоль/л) и магний (0,75 ммоль/л), или слабым раствором кальция/магния (содержащим 1,25 ммоль/л кальция и 0,25 ммоль/л магния). Были проанализированы лабораторные данные на протяжении 6-месячного периода, и результаты показали, что значительные различия сывороточного магния между группами были выше только в группе пациентов, подвергшихся диализу стандартным раствором, а сывороточные уровни ПТГ были выше в группе пациентов, подвергшихся диализу слабым раствором, при этом имела место выраженная обратная корреляция между уровнями сывороточного магния и ПТГ ($r = -0,357$, $P < 0,05$). В противоположность этому в исследовании, проведенном Sanchez и соавт. в течение 12-месячного периода, пациенты, подвергшиеся ПД ($n = 44$), были рандомизированы в две группы, одной из которых проводился диализ стандартным раствором, а другой — слабым раствором кальция/магния (стандартный раствор содержал концентрацию кальция 1,75 ммоль/л и магния 0,75 ммоль/л, а слабый раствор содержал концентрацию кальция 1,25 ммоль/л и магния 0,25 ммоль/л). Пациентам в начале исследования и спустя 12 месяцев проводилась биопсия костной ткани [73]. Результаты показали увеличение уровней ПТГ в сыворотке крови и высокое поглощение солей кальция из диализата в группе пациентов, подвергшихся диализу слабым

Таблица 2. Концентрации общего и ионизированного магния в сыворотке крови у диализных пациентов

Группа	Диализат (ммоль/л)	n	До диализа			После диализа			Комментарии
			Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Saha и соавт. [29]; сывороточные концентрации Mg и Ca у произвольно взятых пациентов, находящихся на ГД									
ГД	0,50	41	1,01 ± 0,19	0,69 ± 0,11	68,6 ± 2,9	0,89 ± 0,21	0,60 ± 0,14	68,1 ± 7,7	Были обнаружены нормальные уровни сывороточного магния. В обеих группах доля ионизированного магния была одинакова
Контрольная группа	0,25	6	0,94 ± 0,18	0,63 ± 0,11		0,67 ± 0,22	0,46 ± 0,13		
		47	0,82 ± 0,08	0,56 ± 0,06	68,7 ± 5,3				
Truttman и соавт. [27]; влияние ГД на взаимоотношения между концентрациями ионизированного и общего Mg									
ГД	0,75	46	1,19 (1,05–1,33)	0,71 (0,67–0,78)	61 (57–64)	1,10 (1,02–1,16)	0,65 (0,63–0,69)	60 (56–62)	В группе подвергшихся диализу имела место тенденция к снижению доли свободного Mg (как до, так и после диализа) по сравнению с контрольной группой. Во время ГД наблюдалось снижение сывороточных концентраций общего и ионизированного Mg
Контрольная группа		25	0,82 (0,80–0,92)	0,57 (0,54–0,59)	68 (65–70)				
Dewitte и соавт. [30]; соотношение между концентрациями ионизированного Mg									
ГД	0,50	49	0,97 ± 0,12	0,62 ± 0,07	64,2 ± 1,9	0,84 ± 0,06	0,55 ± 0,03	66,2 ± 1,9	Между группой пациентов, подвергшихся гемодиализу, и контрольной группой разницы между фракциями ионизированного и общего сывороточного Mg не отмечалось
Контрольная группа		30	0,86 ± 0,08	0,56 ± 0,04	64,9 ± 1,8				
Markell и соавт. [28]; корреляция между уровнями ионизированного и общего Mg между группами пациентов, подвергавшихся ГД и постоянному амбулаторному ГД (ПАПД)									
ГД	0,375	26	0,99 ± 0,04	0,55 ± 0,02	55,60 ± 0,93				У пациентов, подвергшихся обоим видам диализа, наблюдалось снижение уровня Mg в сыворотке по сравнению с соответствующей возрастной контрольной группой
ПАПД	0,25	10	0,85 ± 0,04	0,50 ± 0,02	59,20 ± 1,05				
Контрольная группа		66	0,840 ± 0,008	0,600 ± 0,004	72,00 ± 0,61				

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Группа	Диализат (ммоль/л)	n	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	Доля Mg, связанная с белком (%)	Доля Mg в составе комплексов (%)	Комментарии	Комментарии
Saha и соавт. [1]; 13-месячное (в среднем) экспериментальное исследование, посвященное оценке сывороточных уровней ионизированного и общего Mg с применением диализатов, содержащих три различные концентрации Mg									
ПАПД	0,75	13	1,22 ± 0,20 ^a	0,87 ± 0,10	66,10 ± 0,07	22 ± 5	16 ± 5	У пациентов в группе получавших концентрацию Mg 0,75 ммоль/л отмечалась слабая гипермагниемия. Пациенты, находившиеся на ПАПД, имели более низкие уровни ионизированного Mg по сравнению с группой контроля (P < 0,06). Концентрация ионизированного Mg в сыворотке была выше в группе пациентов с остаточными функциями почек по сравнению с группой без таковых (0,77 ± 0,10 против 0,69 ± 0,11 ммоль/л)	
	0,5	10	1,02 ± 0,15 ^a	0,70 ± 0,07	69,40 ± 0,05				
	0,25	3	0,98 ± 0,35 ^a	0,67 ± 0,19					
Контрольная группа		26	1,11 ± 0,22	0,73 ± 0,11					
Группа	Диализат (ммоль/л)	n	Общий Mg (ммоль/л)	Ионизированный Mg (ммоль/л)	Доля ионизированного Mg (%)	Доля Mg, связанная с белком (%)	Доля Mg в составе комплексов (%)	Комментарии	Комментарии
Nuijgen и соавт. [24]; достоверность и сравнение методов оценки доли ионизированного Mg									
ПД	0,75	29	1,24 ± 0,18	0,76 ± 0,08	62 ± 4	22 ± 5	16 ± 5	Отмечалось снижение доли общего сывороточного Mg у диализных пациентов по сравнению с контрольной группой (P < 0,05). У пациентов, подвергшихся ПД, Mg в виде комплексов соединений составлял ~16 % от общего содержания Mg	
Контрольная группа		81	0,88 ± 0,06	0,56 ± 0,05	65 ± 4	27 ± 4	8 ± 3		

Примечание: ^a — за 13 месяцев.

раствором кальция/магния (P < 0,01). В то время как уровни сывороточного кальция, фосфата и гистологические результаты биопсии кости не отличались между двумя группами, в группе пациентов, подвергавшихся диализу слабыми растворами кальция/магния, уровни сывороточного магния были ниже, чем в группе пациентов, подвергавшихся диализу растворами кальция/магния в более высоких концентрациях (спустя 6 месяцев: P < 0,009; спустя 12 месяцев: P < 0,005).

Конечно, в обоих исследованиях было изменено более одной переменной (концентрация как кальция, так и магния), и поэтому на уровни ПТГ, вероятно, повлияли оба катиона, при этом кальций, возможно, играл ведущую роль. Однако в обоих исследованиях уровни кальция и фосфата в сыворотке были схожи между обеими группами, а сывороточные уровни ПТГ в группе пациентов, подвергшихся диализу слабыми растворами кальция/магния, были значительно выше. Авторы предположили, что в обеих группах высокие уровни магния в сыворотке крови могут подавлять синтез и/или секрецию ПТГ в сыворотке крови, и что низкая концентрация магния в сыворотке крови стимулирует синтез и/или секрецию ПТГ независимо от концентрации кальция и фосфата в сыворотке крови [73, 74]. Однако даже если бы сывороточные уровни кальция и не были разными, возможно интерпретировать полученные данные следующим образом: в обоих исследованиях в диализате были использованы низкие концентрации магния и кальция, и, таким образом, могло произойти преходящее уменьшение уровня кальция в сыворотке крови; в этом случае уровень кальция в сыворотке крови, вероятно, поддерживался ПТГ.

В двойном перекрестном исследовании у пациентов, подвергшихся ГД (n = 26), оценивалось влияние изменений в диализате концентраций магния, концентрация же кальция в диализате оставалась постоянной (1,3 ммоль/л) [75]. Концентрации магния в диализате увеличивались (с 0,75 до 1,25 ммоль/л), а затем уменьшались (до 0,25 ммоль/л) и наоборот, при этом концентрация кальция в диализате сохранялась на постоянном уровне 1,3 ммоль/л [75]. Увеличение концентрации магния в диализате ассоциировалось со снижением уровня ПТГ, а уменьшение концентрации магния в диализате — с увеличением сывороточных уровней ПТГ. Следует отметить, что наиболее выраженные эффекты наблюдались при изменении концентраций магния в диализате от очень низкой (0,25 ммоль/л) до высокой (1,25 ммоль/л) и наоборот. Изменения ПТГ были гораздо менее выражены при изменении концентрации магния от нормальной (0,75 ммоль/л) в сторо-

ну низкой или высокой [75]. Другие исследования также отметили тот факт, что использование диализата с низкими концентрациями магния (0,25 и 0,20 ммоль/л) у пациентов, находящихся на ГД, приводило к значительному росту в сыворотке крови уровней ПТГ [48, 76]. Все, кроме одного, из паци-

ентов, которые к началу проведения исследования имели нормальные уровни ПТГ в плазме, продемонстрировали увеличение его уровней спустя 18 месяцев пребывания на диализе с низкой концентрацией магния. И напротив, пациенты, у которых отмечались изначально высокие уровни ПТГ, пер-

Таблица 3. Интервенционные и экспериментальные исследования, в которых проводилось изучение взаимосвязи между уровнями ПТГ и магния у диализных пациентов

Автор	Кол-во пациентов (n) (методика)	Концентрация катиона в диализате (ммоль/л)	Дизайн	Значение r	Значение P	Примечания
<i>Интервенционные исследования</i>						
Weil и соавт., 2006 год [74]	46 (ПАПД, n = 13; АПД, n = 33)	[Ca 1,62/Mg 0,75] [Ca 1,25/Mg 0,25]	Проспективное 6-месячное исследование (стандартный диализат Ca/Mg по сравнению с диализатом со слабыми концентрациями Ca/Mg)	-0,36	< 0,05	Двумя выраженными различиями между группами являлись повышение сывороточных уровней ПТГ и снижение уровней Mg в группе с более низкими концентрациями Ca/Mg в диализате, при этом имела место обратная зависимость между сывороточными уровнями ПТГ и Mg
Sanchez и соавт., 2004 год [73]	44 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75] [Ca 1,25/Mg 0,25]	Проспективное рандомизированное 12-месячное исследование (стандартный диализат Ca/Mg по сравнению с диализатом со слабыми концентрациями Ca/Mg)	Не определялось	Не рассчитывалось	В группе пациентов, для которой использовался стандартный диализат, отмечались более высокие уровни сывороточного Mg (P = 0,005), а в группе пациентов, для которой использовался диализат в слабых концентрациях, отмечались более высокие уровни сывороточного ПТГ (P = 0,0004)
<i>Экспериментальные исследования</i>						
Cho и соавт., 2002 год [78]	56 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,25]	Ретроспективный анализ на протяжении как минимум более 6-месячного периода	-0,174	0,200	Результаты не показали выраженной зависимости между уровнями Mg и иПТГ
Navarro и соавт., 1999 год [77]	110 (ГД)	[Ca 1,5/Mg 0,50]	Проспективный 6-месячный анализ	-0,58	< 0,001	У пациентов, подвергшихся ГД, сывороточные концентрации магния были независимы и имели обратную зависимость с уровнями ПТГ
Navarro и соавт., 1999 год [49]	51 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75]	Проспективный 6-месячный анализ	-0,57	< 0,001	Выраженная обратная корреляция между сывороточными уровнями Mg и иПТГ была независима от факторов, регулирующих функцию паращитовидных желез (уровни кальция, фосфатов и кальцитриола)
Saha и соавт., 1997 год [1]	26 (ПАПД)	[Ca 1,75/Mg 0,75] [Ca 1,75/Mg 0,50] [Ca 1,25/Mg 0,25] [Ca 1,00/Mg 0,50]	Одномоментное поперечное углубленное исследование	-0,42	< 0,05	Между сывороточными уровнями ионизированного Mg и иПТГ была обнаружена обратная зависимость

Примечания: ПАПД — постоянный амбулаторный ПД; АПД — автоматизированный ПД; иПТГ — интактный ПТГ.

воначально ответили переменнно: одни продемонстрировали рост, другие — снижение концентрации гормонов. Эти исследования показали, что магний влияет на секрецию ПТГ, однако измерения ПТГ, используемые в этих ранних исследованиях, были основаны на карбокситерминальных фрагментах ПТГ, и поэтому по этим результатам трудно судить о том, в какой степени ПТГ действительно зависит от магния.

В двух 6-месячных экспериментальных исследованиях также изучали потенциальную взаимосвязь между уровнями магния и ПТГ в сыворотке крови у пациентов, подвергшихся как ГД ($n = 110$), так и ПД ($n = 51$) [49, 77]. У пациентов, подвергшихся ГД, концентрации магния в сыворотке крови были независимыми и продемонстрировали обратную корреляцию с уровнями ПТГ [49]. На самом деле обратную корреляцию с уровнями ПТГ продемонстрировали как уровни магния, так и уровни кальция ($r = -0,48$, $P < 0,001$ и $r = -0,21$, $P < 0,05$ соответственно). После выполнения поправок на кальций и фосфат (частичный корреляционный анализ) уровни магния и ПТГ по-прежнему сохраняли обратную корреляцию ($r = -0,58$, $P < 0,001$). Ступенчатый множественный регрессионный анализ также показал, что уровни ПТГ

были прогнозированы в отношении уровней магния ($P < 0,001$), щелочной фосфатазы ($P < 0,01$) и фосфата ($P < 0,05$; множественный $r = 0,57$, $P < 0,001$), но не в отношении уровней кальция. Кроме того, у пациентов с относительным гипопаратиреозом (ПТГ < 120 пг/мл, $n = 52$) также отмечались более высокие концентрации магния в сыворотке по сравнению с другими пациентами ($P < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и у пациентов, подвергшихся ПД, — выраженная обратная зависимость между уровнями сывороточного магния и ПТГ — взаимосвязь, которая была статистически независима от важных факторов, регулирующих функцию паращитовидных желез (т.е. уровней кальция, фосфора и калцитриола) [77]. (Следует отметить, что в этих двух исследованиях, проведенных Navarro и соавт. [49, 77], уровни ПТГ у большинства пациентов были < 400 пг/мл.)

Однако в дальнейшем экспериментальном исследовании, проведенном у 56 пациентов, подвергшихся ПД, у которых концентрация магния в диализате на протяжении 6 месяцев составляла по меньшей мере $0,25$ ммоль/л, не удалось показать корреляцию между уровнями магния и иПТГ в сыворотке крови (хотя уровни иПТГ демонстрировали обратную корреляцию с уровнями ионизированного кальция: $r = -0,515$, $P < 0,001$) [78]. Тем не менее у 49 из этих пациентов, у которых сывороточные уровни иПТГ были < 300 пг/мл, уровни иПТГ демонстрировали обратную корреляцию с уровнями

магния в сыворотке крови этих больных ($r = -0,295$, $P = 0,039$) [78]. Было бы интересно узнать, каковы были бы различия в уровнях сывороточного магния и находились ли бы они по-прежнему в обратной зависимости с уровнями сывороточного ПТГ, если бы пациенты с выраженным гиперпаратиреозом принимали кальцимитетики (которые действуют на рецепторы кальция в паращитовидных железах). Следует, однако, отметить, что исследования, в которых изучался потенциальный эффект магния на ПТГ, в лучшем случае предоставляют косвенные доказательства. Тем не менее может иметь место предположение о повышенном риске адинамической болезни кости, возникающей в связи с низкими уровнями ПТГ и повышенными концентрациями сывороточного магния. С другой стороны, количественные анализы иПТГ не могут являться особо хорошими методами для определения процесса обновления костной ткани у больных в терминальной стадии ХПН [79]. Важно, однако, отметить, что сильное истощение магния приводит к ингибированию секреции ПТГ, которая может быть восстановлена путем повышения

концентрации магния [72]. Очевидно, что именно в этой области следует проводить дальнейшие исследования для выяснения механизмов, с помощью

которых магний может повлиять на уровни ПТГ, особенно в таких распространенных условиях, как наличие у больных почечной недостаточности.

Влияние магния на костную ткань у больных уреимией

Около 55 % всего магния в организме приходится на костную ткань, но он представляет лишь незначительную ее часть (~0,5 %, или 14 г). Кальций и фосфат в виде гидроксиапатита составляет ~2700 г, или 90 % [80] (рис. 5). Вопросы, посвященные концентрации магния в костной и других тканях у больных с ХПН и у людей, не страдающих заболеваниями почек, рассматривались в различных исследованиях. Результаты исследования достаточно изменчивы. Например, в детальном исследовании Pellegrino и Biltz [80] между пациентами, страдающими уреимией ($n = 22$), и контрольной группой ($n = 32$) не было обнаружено различий в содержании магния как в трабекулярном, так и в кортикальном слоях кости, однако в первой группе было обнаружено снижение содержания кальция и карбонатов. В более позднем исследовании, проведенном в той же группе, уменьшение содержания кальция и карбонатов было подтверждено, однако одновременно также было обнаружено и увеличение концентрации фосфатов и магния [81]. Изменения в минеральном составе кости объяснялись сопутствующей потерей основного вещества кости и карбоната кальция, а также заменой карбоната кальция фосфатом [81]. Это мо-

— В целом исследование показало, что пациенты с более высокими уровнями сывороточного магния имеют более низкие уровни ПТГ.

жет отражать влияние ацидоза. Кроме того, в еще одной группе были обнаружены повышенные концентрации магния в трабекулярном и кортикальном слоях кости, в то же время отмечалось понижение концентрации кальция и повышение концентрации фосфора [82]. В противоположность этому другие исследователи обнаружили увеличение содержания как кальция, так и магния [83], и тем не менее некоторые обнаружили увеличение магния и в кортикальном, и в трабекулярном слоях кости на 50–66 % (во влажном и сухом весе соответственно) и не обнаружили никакой разницы в концентрациях кальция [84]. В том же исследовании значительно более высокая концентрация магния была обнаружена в миокарде, легких и коже больных уреимией по сравнению с контрольной группой (рис. 6). У пациентов, страдающих уреимией, которые в течение более длительного периода времени находились на ГД, было выявлено увеличение уровней сывороточного магния наряду с относительно высокой концентрацией магния в диализной жидкости.

Эти крайне различные результаты не должны быть расценены как неожиданные, учитывая множество факторов, влияющих на сывороточные уровни магния у больных с ХПН, находящихся на диализе. Уровни магния могут увеличиваться при чрезмерном потреблении лекарственных препаратов, содержащих магний (например, антацидов и слабительных), а также в случае применения диализата с высоким содержанием магния. Отрицательный магниевый баланс может быть вызван чрезмерным использованием диуретиков (у больных с легкой и умеренной ХПН) или снижением его абсорбции в желудочно-кишечном тракте (вследствие ацидоза и плохого питания и/или абсорбции) [85, 86]. На самом деле нормальный баланс магния или даже его

снижение у больных уреимией благодаря снижению потребления магния с пищей в сочетании с нарушениями кишечного всасывания магния, характерного при ХПН, не является необычным [36].

Роль магния в минерализации костной ткани и в патогенезе почечной остеодистрофии в последние годы является темой некоторых дебатов, и была выдвинута гипотеза о том, что магний непосредственно участвует в развитии остеомалации и/или почечной остеодистрофии [9, 85, 87–89]. Это, с одной стороны, происходит вследствие известного эффекта магния на Са-ЧР и, таким образом, его влияния на уровень ПТГ (как это упоминалось ранее в настоящей статье) и, с другой стороны, благодаря его способности предотвращать минерализацию и/или кальцификацию.

Только в двух небольших клинических исследованиях, в которых использовались терапевтические вмешательства магнием (в обоих исследованиях принимало участие < 10 пациентов с почечной недостаточностью) использовали биопсии кости для исследования вопроса о том, повлияли ли изменения в концентрации сывороточного магния на костную ткань. В одном исследовании пациентов перевели с гидроксида алюминия на гидроксид магния, используемого в качестве связующего материала, при одновременном снижении концентрации магния в диализате с 0,75 ммоль/л до 0,375 ммоль/л (уровень магния в сыворотке повысился с $0,96 \pm 0,20$ ммоль/л до $1,54 \pm 0,20$ ммоль/л) [90]. Спустя 8 и 20 месяцев лечения гистоморфометрия костной ткани не показала изменений в минерализации или формировании костной ткани. Во втором исследовании пациентов перевели с диализата, содержащего концентрацию магния 0,5 ммоль/л (1,0 мг-экв/л), на диализат с концентрацией магния 0,25 ммоль/л

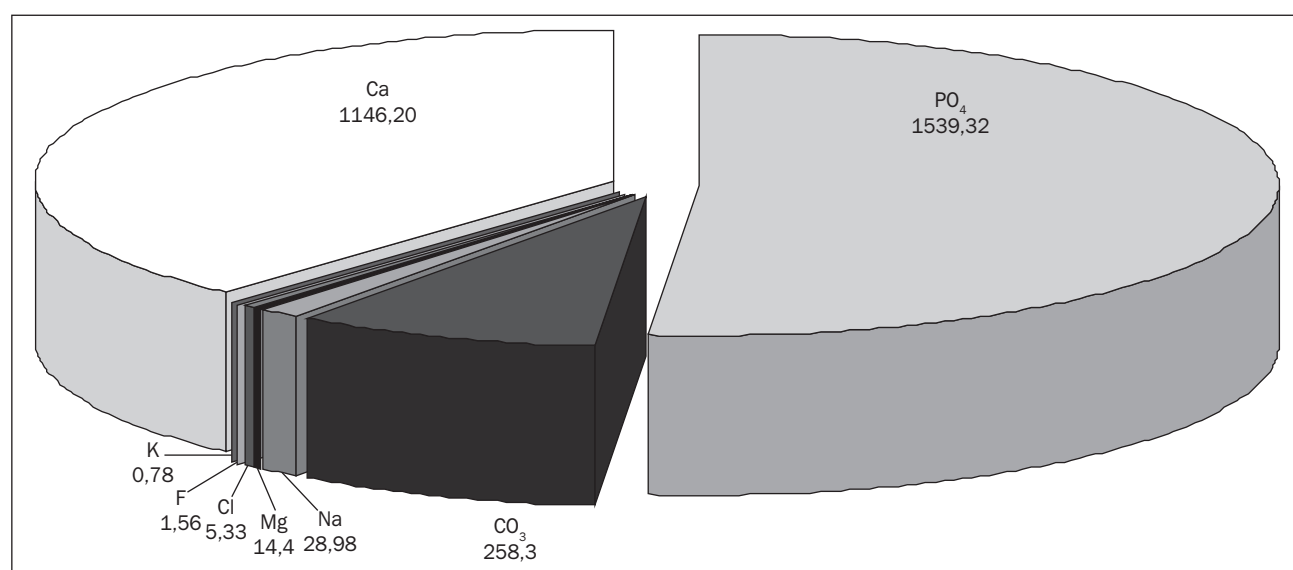


Рисунок 5. Состав костной ткани у здоровых людей (в граммах). Средние значения, полученные от образцов костной ткани, взятых у 109 пациентов, с использованием оценки Троттера для общей костной массы: 4459,9 г

(0,5 мг-экв/л), и сывороточные уровни магния у этих пациентов снизились с $1,24 \pm 0,15$ ммоль/л ($2,47 \pm 0,30$ мг-экв/л) до $1,03 \pm 0,60$ ммоль/л ($2,05 \pm 0,11$ мг-экв/л; $P < 0,02$) [89]. В данном исследовании результаты биопсии кости продемонстрировали уменьшение объема и поверхности костной ткани. Одной из причин таких противоречивых результатов, вероятно, может являться искажение, связанное с использованием алюминия. Более крупное и более позднее одномоментное поперечное углубленное экспериментальное исследование, которое было сосредоточено на изменении следов

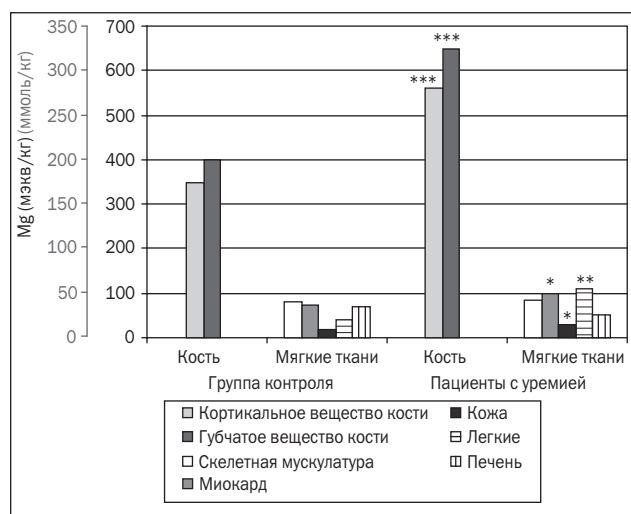


Рисунок 6. Содержание магния в костной и других тканях у больных, страдающих уреимией, по сравнению с контрольной группой [84]. Ткани были получены от 33 пациентов с ХПН и 11 пациентов, не страдавших уреимией, после их смерти. Двадцать пять больных с ХПН находились на диализе в течение ~23 месяцев, диализная жидкость у них содержала 1,3 мг-экв/л (0,65 ммоль/л) магния. Концентрация магния в плазме в среднем составляла $2,57 \pm 0,41$ мэкв/л ($1,29 \pm 0,21$ ммоль/л). Основная масса людей, входивших в контрольную группу, погибли в дорожно-транспортных происшествиях. Концентрация магния в их плазме в среднем составляла $1,57 \pm 0,08$ мэкв/л ($0,79 \pm 0,04$ ммоль/л). Образцы мягких тканей были высушены и обезжирены. Результат приведен в качестве миллиэквивалентов на килограмм обезжиренных сухих веществ. Для миокарда, кожи и легких у больных уреимией средние концентрации магния были значительно выше, и не было никакой разницы для скелетных мышц и печени. Костная ткань была обезжирена и затем высушена. Результаты представлены в виде миллиэквивалентов на килограмм сожженного веса. И хотя у пациентов, страдавших уреимией, содержание минеральных веществ в губчатом веществе кости было снижено на 8 %, а в кортикальном веществе кости — на 5 %, у больных уреимией по-прежнему имело место значительное увеличение содержания магния в костной ткани в пересчете на сухой вес (* — $P < 0,01$; ** — $P < 0,0005$; * — $P < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой) (2 мэкв/л = 1 ммоль/л) [84]**

металлов больных с ХПН и нахождении возможных связей с костными заболеваниями [91], не выявило более высокого абсолютного содержания магния в костной ткани у этих пациентов, хотя в сравнении с контрольной группой у них было найдено увеличение соотношения магния и кальция. В частности, взаимосвязи между содержанием костного магния и адинамической болезнью кости не наблюдалось.

В настоящее время роль магния в оказании влияния на костный метаболизм остается не до конца выясненной. Существует множество других факторов, таких как состояние витамина D, уровень ПТГ, концентрация кальция и фосфата, а также метаболический ацидоз, которые оказывают влияние на метаболизм и функции костной ткани [92]. Недавно исследуемые молекулы, такие как FGF-23, или факторы Klotho [93], такие как витамин K [94] и Gla-белок матрикса, для которого магний служит в качестве кофактора и/или модулятора [95], также могут играть важную роль в регулировании процесса обновления и минерализации костной ткани. Кроме того, вероятно, что магний имеет важное значение для деятельности пиррофосфатаз [96, 97], а сам пиррофосфат магния является субстратом для пиррофосфатаз [98]. Таким образом, присутствие магния в костной ткани необходимо, и дефицит магния может приводить к остеопорозу, поскольку он имеет решающее значение для регулирования функции остеобластов и остеокластов и их активности в костной ткани [99–101]. Кроме того, эпидемиологические исследования обнаруживают взаимосвязь между недостаточным употреблением магния с пищей и низкой костной массой и развитием остеопороза, а также имеются генетические причины гипомагниемии (которые приводят к низкой костной массе) и дефицита магния в моделях на животных (что связано с остеопенией и ломкостью костей) [100–102].

Список литературы

1. Saha H.H., Harmoinen A.P., Pasternack A.I. Measurement of serum ionized magnesium in CAPD patients // *Perit. Dial. Int.* 1997; 17: 347–352.
2. Massry S.G., Seelig M.S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia // *Clin. Nephrol.* 1977; 7: 147–153.
3. Mordes J.P., Wacker W.E. Excess magnesium // *Pharmacol. Rev.* 1977; 29: 273–300.
4. Lembcke B., Fuchs C. Magnesium load induced by ingestion of magnesium-containing antacids // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 185–194.
5. Castelbaum A.R., Donofrio P.D., Walker F.O., Troost B.T. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriplegia, and neuromuscular junction defect // *Neurology* 1989; 39: 746–747.
6. Krendel D.A. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission // *Semin. Neurol.* 1990; 10: 42–45.
7. De Baaij J.H.F., Joost G.J. et al. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i15–i24.
8. Graham L., Caesar J., Burgen A. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg 28 in man // *Metabolism* 1960; 9: 646–659.
9. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Garcia-Perez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis // *Semin. Dial.* 2009; 22: 37–44.

10. Fine K.D., Santa Ana C.A., Porter J.L., Fordtran J.S. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements // *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 396-402.
11. Dewitte K., Dhondt A., Giri M. et al. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study // *Diabetes Care* 2004; 27: 2503-2505.
12. Coburn J.W., Popovtzer M.M., Massry S.G., Kleeman C.R. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure // *Arch. Intern. Med.* 1969; 124: 302-311.
13. Massry S.G. Magnesium homeostasis in patients with renal failure // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 175-184.
14. Schelling J.R. Fatal hypermagnesemia // *Clin. Nephrol.* 2000; 53: 61-65.
15. Zaman F., Abreo K. Severe hypermagnesemia as a result of laxative use in renal insufficiency // *South Med. J.* 2003; 96: 102-103.
16. Hardwick L.L., Jones M.R., Brautbar N., Lee D.B. Magnesium absorption: mechanisms and the influence of vitamin D, calcium and phosphate // *J. Nutr.* 1991; 121: 13-23.
17. Norman D.A., Fordtran J.S., Brinkley L.J. et al. Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium: changes in calcium and magnesium absorption and pathogenetic role of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D // *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 1599-1603.
18. Hendrix Z., Alcock N., Archibald R. Competition between Calcium, Strontium, and Magnesium for Absorption in the Isolated Rat Intestine // *Clin. Chem.* 1963; 12: 734-744.
19. O'Donnell J.M., Smith M.W. Uptake of calcium and magnesium by rat duodenal mucosa analysed by means of competing metals // *J. Physiol.* 1973; 229: 733-749.
20. Leichsenring J., Norris L., Lamison S. Magnesium metabolism in college women: observations on the effect of calcium and phosphorus intake levels // *J. Nutr.* 1951; 45: 477-485.
21. Heaton F., Parsons F. The metabolic effect of high magnesium intake // *Clin. Sci.* 1961; 21: 273-284.
22. Hutchison A., Wilkie M. Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i62-i70.
23. Jahnhen-Dechent W., Ketteler M. Magnesium basics // *Clin. Kidney J.* 2012; 5 (Suppl. 1): i3-i14.
24. Huijgen H.J., van Ingen H.E., Kok W.T., Sanders G.T. Magnesium fractions in serum of healthy individuals and CAPD patients, measured by an ion-selective electrode and ultrafiltration // *Clin. Biochem.* 1996; 29: 261-266.
25. Saha H., Harmoinen A., Karvonen A.L., Mustonen J., Pasternack A. Serum ionized versus total magnesium in patients with intestinal or liver disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1998; 36: 715-718.
26. Kulpmann W.R., Rossler J., Brunkhorst R., Schuler A. Ionized and total magnesium serum concentrations in renal and hepatic diseases // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996; 34: 257-264.
27. Truttmann A.C., Faraone R., Von Vigier R.O., Nuoffer J.M., Pfister R., Bianchetti M.G. Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium // *Nephron* 2002; 92: 616-621.
28. Markell M.S., Altura B.T., Sarn Y. et al. Deficiency of serum ionized magnesium in patients receiving hemodialysis or peritoneal dialysis // *ASAIO J.* 1993; 39: M801-M804.
29. Saha H., Harmoinen A., Pietila K., Morsky P., Pasternack A. Measurement of serum ionized versus total levels of magnesium and calcium in hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1996; 46: 326-331.
30. Dewitte K., Dhondt A., Lameire N., Stockl D., Thienpont L.M. The ionized fraction of serum total magnesium in hemodialysis patients: is it really lower than in healthy subjects? // *Clin. Nephrol.* 2002; 58: 205-210.
31. Walser M. Magnesium metabolism // *Ergeb. Physiol.* 1967; 59: 185-296.
32. Gonella M., Betti G., Buzzigoli G., Bartolini V. The relationship between hematocrit and erythrocyte magnesium concentration in patients on regular hemodialysis // *Nephron* 1979; 24: 134-137.
33. Huijgen H.J., Sanders R., van Olden R.W., Klous M.G., Gaffar F.R., Sanders G.T. Intracellular and extracellular blood magnesium fractions in hemodialysis patients; is the ionized fraction a measure of magnesium excess? // *Clin. Chem.* 1998; 44: 639-648.
34. Pietrzak I., Bladek K., Bulikowski W. Comparison of magnesium and zinc levels in blood in end stage renal disease patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis // *Magnes. Res.* 2002; 15: 229-236.
35. Dlugaszek M., Szopa M., Rzeszutowski J., Karbowski P. Magnesium, calcium and trace elements distribution in serum, erythrocytes, and hair of patients with chronic renal failure // *Magnes. Res.* 2008; 21: 109-117.
36. Mountokalakis T.D. Magnesium metabolism in chronic renal failure // *Magnes. Res.* 1990; 3: 121-127.
37. Katopodis K.P., Kolioussi E.L., Andrikos E.K., Pappas M.V., Elisaf M.S., Siamopoulos K.C. Magnesium homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: role of the dialysate magnesium concentration // *Artif. Organs.* 2003; 27: 853-857.
38. Rippe B., Venturoli D. Optimum electrolyte composition of a dialysis solution // *Perit. Dial. Int.* 2008; 28 (Suppl. 3): S131-S136.
39. Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Moran J.K., Coburn J.W. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Kidney Int.* 1982; 21: 849-861.
40. Hutchison A.J., Merchant M., Boulton H.F., Hinchcliffe R., Gokal R. Calcium and magnesium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 1.25 mmol/L calcium, 0.25 mmol/L magnesium dialysis fluid // *Perit. Dial. Int.* 1993; 13: 219-223.
41. Eddington H., Hurst H., Ramli M.T., Speake M., Hutchison A.J. Calcium and magnesium flux in automated peritoneal dialysis // *Perit. Dial. Int.* 2009; 29: 536-541.
42. Hutchison A.J., Were A.J., Boulton H.F., Mawer E.B., Laing I., Gokal R. Hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hyperphosphataemia and hyperaluminiaemia in CAPD: improvement in serum biochemistry by reduction in dialysate calcium and magnesium concentrations // *Nephron.* 1996; 72: 52-58.
43. Ryan M.F. The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview // *Ann. Clin. Biochem.* 1991; 28(Pt 1): 19-26.
44. Tattersall J.E., Dick C., Doyle S., Greenwood R.N., Farrington K. Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 258-262.
45. Ejaz A.A., McShane A.P., Gandhi V.C., Leehey D.J., Ing T.S. Hypomagnesemia in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients dialyzed with a low-magnesium peritoneal dialysis solution // *Perit. Dial. Int.* 1995; 15: 61-64.
46. Amirmokri P., Morgan P., Bastani B. Intra-peritoneal administration of potassium and magnesium: a practical method to supplement these electrolytes in peritoneal dialysis patients // *Ren. Fail.* 2007; 29: 603-605.
47. Gonella M., Buzzigoli G., Bencivelli W., Bartolini V., Betti G. The determination of whole blood magnesium concentration in uremics on chronic dialysis // *Nephron* 1981; 28: 88-89.
48. Nilsson P., Johansson S.G., Danielson B.G. Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium // *Nephron* 1984; 37: 25-29.
49. Navarro J.F., Mora C., Jimenez A., Torres A., Macia M., Garcia J. Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 43-48.
50. Kelber J., Slatopolsky E., Delmez J.A. Acute effects of different concentrations of dialysate magnesium during high-efficiency dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 453-460.
51. Passlick-Deetjen J., Wang W. Magnesium and mortality risk in hemodialysis patients. 2010. Munich, Germany, European Renal Association (ERA) and European Dialysis and Transplant Association (EDTA), XLVII Congress, 25-28 June, Presentation
52. Kyriazis J., Kalogeropoulou K., Bilirakis L. et al. Dialysate magnesium level and blood pressure // *Kidney Int.* 2004; 66: 1221-1231.
53. Jefferies H.J., McIntyre C.W. Use of High Magnesium Dialysate Does Not Abrogate Intradialytic Haemodynamic Instability or Haemodialysis-Induced Myocardial Stunning // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (Suppl.): 223ATH-PO490.
54. Eisenman K., Holley J.L. A higher magnesium dialysate concentration treats hypomagnesemia // *Perit. Dial. Int.* 2005; 25: 604-605.

55. Portale A.A., Morris R.C. Jr. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency // *Miner. Electrolyte Metab.* 1991; 17: 211-220.
56. Kumar R., Thompson J.R. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 216-224.
57. Nakai K., Komaba H., Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2010; 23: 619-625.
58. Silver J., Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands // *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2241-2245.
59. Massry S.G., Coburn J.W., Kleeman C.R. Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia // *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 1619-1629.
60. Ferment O., Garnier P.E., Touitou Y. Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man // *J. Endocrinol.* 1987; 113: 117-122.
61. Brown E.M. Extracellular Ca_{2+} sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca_{2+} and other ions as extracellular (first) messengers // *Physiol. Rev.* 1991; 71: 371-411.
62. Cholst I.N., Steinberg S.F., Tropper P.J., Fox H.E., Segre G.V., Bilezikian J.P. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects // *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1221-1225.
63. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al. Cloning and characterization of an extracellular $Ca(2+)$ -sensing receptor from bovine parathyroid // *Nature* 1993; 366: 575-580.
64. Chang W., Pratt S., Chen T.H., Nemeth E., Huang Z., Shoback D. Coupling of calcium receptors to inositol phosphate and cyclic AMP generation in mammalian cells and *Xenopus laevis* oocytes and immunodetection of receptor protein by regionspecific antipeptide antisera // *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 570-580.
65. Ruat M., Snowman A.M., Hester L.D., Snyder S.H. Cloned and expressed rat Ca_{2+} -sensing receptor // *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 5972-5975.
66. Miki H., Maercklein P.B., Fitzpatrick L.A. Effect of magnesium on parathyroid cells: evidence for two sensing receptors or two intracellular pathways? // *Am. J. Physiol.* 1997; 272: E1-E6.
67. Anast C.S., Mohs J.M., Kaplan S.L., Burns T.W. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency // *Science* 1972; 177: 606-608.
68. Duran M.J., Borst G.C. III, Osborne R.C., Eil C. Concurrent renal hypomagnesemia and hypoparathyroidism with normal parathormone responsiveness // *Am. J. Med.* 1984; 76: 151-154.
69. Mennes P., Rosenbaum R., Martin K., Slatopolsky E. Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease // *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 206-209.
70. Quitterer U., Hoffmann M., Freichel M., Lohse M.J. Paradoxical block of parathormone secretion is mediated by increased activity of G alpha subunits // *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 6763-6769.
71. Vetter T., Lohse M.J. Magnesium and the parathyroid // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11: 403-410.
72. Mahaffee D.D., Cooper C.W., Ramp W.K., Ontjes D.A. Magnesium promotes both parathyroid hormone secretion and adenosine 3#,5#-monophosphate production in rat parathyroid tissues and reverses the inhibitory effects of calcium on adenylatecyclase // *Endocrinology* 1982; 110: 487-495.
73. Sanchez C., Lopez-Barea F., Sanchez-Cabezudo J. et al. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 1587-1593.
74. Wei M., Esbaei K., Bargman J.M., Oreopoulos D.G. Inverse correlation between serum magnesium and parathyroid hormone in peritoneal dialysis patients: a contributing factor to adynamic bone disease? // *Int. Urol. Nephrol.* 2006; 38: 317-322.
75. Pletka P., Bernstein D.S., Hampers C.L., Merrill J.P., Sherwood L.M. Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis // *Metabolism* 1974; 23: 619-630.
76. Parsons V., Papapoulos S.E., Weston M.J., Tomlinson S., O'Riordan J.L. The long-term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular haemodialysis therapy // *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 93: 455-460.
77. Navarro J.F., Mora C., Macia M., Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* 1999; 19: 455-461.
78. Cho M.S., Lee K.S., Lee Y.K. et al. Relationship between the serum parathyroid hormone and magnesium levels in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients using lowmagnesium peritoneal dialysate // *Korean J. Intern. Med.* 2002; 17: 114-121.
79. Herberth J., Monier-Faugere M.C., Mawad H.W. et al. The five most commonly used intact parathyroid hormone assays are useful for screening but not for diagnosing bone turnover abnormalities in CKD-5 patients // *Clin. Nephrol.* 2009; 72: 5-14.
80. Pellegrino E.D., Biltz R.M. The composition of human bone in uremia. Observations on the reservoir functions of bone and demonstration of a labile fraction of bone carbonate // *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 397-418.
81. Pellegrino E.D., Biltz R.M., Letteri J.M. Inter-relationships of carbonate, phosphate, monohydrogen phosphate, calcium, magnesium and sodium in uraemic bone: comparison of dialysed and non-dialysed patients // *Clin. Sci. Mol. Med.* 1977; 53: 307-316.
82. Alfrey A.C., Miller N.L. Bone magnesium pools in uremia // *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 3019-3027.
83. Berlyne G.M., Ben-Ari J., Szwarcberg J., Kaneti J., Danovitch G.M., Kaye M. Increase in bone magnesium content in renal failure in man // *Nephron.* 1972; 9: 90-93.
84. Contiguglia S.R., Alfrey A.C., Miller N., Butkus D. Total-body magnesium excess in chronic renal failure // *Lancet* 1972; 1: 1300-1302.
85. Druke T. Does magnesium excess play a role in renal osteodystrophy? // *Contrib. Nephrol.* 1984; 38: 195-204.
86. Kanbay M., Goldsmith D., Uyar M.E., Turgut F., Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: challenges and opportunities // *Blood Purif.* 2010; 29: 280-292.
87. Brautbar N., Gruber H.E. Magnesium and bone disease // *Nephron* 1986; 44: 1-7.
88. Brunner F.P., Thiel G. Re: the use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance haemodialysis // *Nephron* 1982; 32: 266.
89. Gonella M., Ballanti P., Della R.C. et al. Improved bone morphology by normalizing serum magnesium in chronically hemodialyzed patients // *Miner. Electrolyte Metab.* 1988; 14: 240-245.
90. Moriniere P., Vinatier I., Westeel P.F. et al. Magnesium hydroxide as a complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1988; 3: 651-656.
91. D'Haese P.C., Couettenye M.M., Lamberts L.V. et al. Aluminium, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients // *Clin. Chem.* 1999; 45: 1548-1556.
92. Vaporean M.L., Van stone J.C. Dialysate magnesium 6(1) (Seminars in dialysis), 1993; 46-51.
93. Suzuki H., Amizuka N., Oda K., Noda M., Ohshima H., Maeda T. Histological and elemental analyses of impaired bone mineralization in klotho-deficient mice // *J. Anat.* 2008; 212: 275-285.
94. Amizuka N., Li M., Maeda T. The interplay of magnesium and vitamin K2 on bone mineralization // *Clin. Calcium.* 2005; 15: 57-61.
95. Nakatani S., Mano H., Ryanghyok I.M., Shimizu J., Wada M. Excess magnesium inhibits excess calcium-induced matrix-mineralization and production of matrix gla protein (MGP) by ATDC5 cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 348: 1157-1162.
96. Kesselring K., Siebert G. [Properties of a soluble inorganic pyrophosphatase from rat liver cell nuclei] // *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.* 1967; 348: 585-598.
97. Baykov A.A., Shestakov A.S. Two pathways of pyrophosphate hydrolysis and synthesis by yeast inorganic pyrophosphatase // *Eur. J. Biochem.* 1992; 206: 463-470.
98. Zyryanov A.B., Shestakov A.S., Lahti R., Baykov A.A. Mechanism by which metal cofactors control substrate specificity in pyrophosphatase // *Biochem. J.* 2002; 367: 901-906.

99. Roy M.E., Nishimoto S.K. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity // *Bone* 2002; 31: 296-302.

100. Abed E., Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and magnesium in the stimulation of osteoblast proliferation and migration by platelet-derived growth factor // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 297: C360-C368.

101. Rude R.K., Singer F.R., Gruber H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency // *J. Am. Coll Nutr.* 2009; 28: 131-141.

102. Rude R.K., Kirchen M.E., Gruber H.E., Meyer M.H., Luck J.S., Crawford D.L. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption // *Magn. Res.* 1999; 12: 257-267.

Перевод с англ. П. Огилюк
Оригінал статті опублікован
в *Clin. Kidney J.*, 2012, 5 [Suppl. 1], i39-i51.

Получено 13.01.14 □

John Cunningham¹, Mariano Rodríguez², Piergiorgio Messa³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK,

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

John Cunningham¹, Mariano Rodríguez², Piergiorgio Messa³

¹UCL Centre for Nephrology Royal Free, University College London Medical School, London, UK

²Nephrology Service, IMIBIC, University Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain

³Primario Divisione di Nefrologica e Emodialisi-Croff, Milano, Italy

МАГНІЙ ПРИ ХРОНІЧНІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ 3-ї ТА 4-ї СТАДІЇ І В ДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

Резюме. Нирки відіграють життєво важливу роль у гомеостазі магнію, і хоча циркуляція магнію в нирках є процесом, що добре адаптується до різних умов, при значному зниженні функції нирок ця здатність погіршується. При помірно вираженій хронічній нирковій недостатності (ХНН) збільшення фракційної екскреції магнію багато в чому компенсує зниження швидкості клубочкової фільтрації для підтримки нормального рівня магнію в сироватці крові. Проте при більш вираженій ХНН (коли кліренс креатиніну знижується менше 30 мл/хв) цей компенсаторний механізм стає неадекватним; виражена гіпермагніємія частіше розвивається в пацієнтів із кліренсом креатиніну < 10 мл/хв. Кальцій і магній, що надходять із їжею, можуть впливати на всмоктування один одного в кишечнику. Хоча результати даного процесу суперечливі, при цьому вплив вітаміну D на абсорбцію магнію в кишечнику є трохи невизначеним. У пацієнтів, які перебувають на діалізі, був досліджений вплив різних концентрацій магнію й кальцію в діалізаті при гомотрансплантації (ГД) і перитонеальному діалізі (ПД). Результати показують, що в цілому застосування діалізату, що містить 0,75 ммоль/л магнію, імовірно, може призвести до слабкої гіпермагніємії; діалізат, концентрація магнію в якому становить 0,5 ммоль/л, є невідомим щодо рівня сироваткового магнію; у той час як при використанні діалізату, концентрація магнію в якому становить 0,2 і 0,25 ммоль/л, рівень магніємії залишається в основному в межах норми, з невеликою схильністю до гіпомангніємії. У той час як концентрація магнію в діалізаті є однією з основних детермінант балансу магнію в пацієнтів, які перебувають на ГД або ПД, також важливу роль відіграють й інші фактори, такі як харчування й медикаментозна терапія (наприклад, застосування проносних або антацидних препаратів). Також у даному огляді розглянутий вплив магнію на рівні паратиреоїдного гормону (ПТГ) у діалітичних хворих. Хоча різні дослідження показали, що пацієнти з більш високими сироватковими концентраціями магнію, як правило, мають більш низькі рівні ПТГ, багато з них мають методологічні обмеження. Ми також розглянемо питання, що стосуються взаємодії магнію й кісткової тканини в пацієнтів з уремією.

Ключові слова: кісткова тканина; ХНН, гомотрансплантація; магнійвмісний діалізат; діуретики; магній; харчові добавки, що містять магній; перитонеальний діаліз.

MAGNESIUM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3 AND 4 AND IN DIALYSIS PATIENTS

Summary. The kidney has a vital role in magnesium homeostasis and, although the renal handling of magnesium is highly adaptable, this ability deteriorates when renal function declines significantly. In moderate chronic kidney disease (CKD), increases in the fractional excretion of magnesium largely compensate for the loss of glomerular filtration rate to maintain normal serum magnesium levels. However, in more advanced CKD (as creatinine clearance falls < 30 mL/min), this compensatory mechanism becomes inadequate such that overt hypermagnesaemia develops frequently in patients with creatinine clearances < 10 mL/min. Dietary calcium and magnesium may affect the intestinal uptake of each other, though results are conflicting, and likewise the role of vitamin D on intestinal magnesium absorption is somewhat uncertain. In patients undergoing dialysis, the effect of various magnesium and calcium dialysate concentrations has been investigated in haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD). Results generally show that dialysate magnesium, at 0.75 mmol/L, is likely to cause mild hypermagnesaemia, results for a magnesium dialysate concentration of 0.5 mmol/L were less consistent, whereas serum magnesium levels were mostly normal to hypomagnesaemic when 0.2 and 0.25 mmol/L were used. While dialysate magnesium concentration is a major determinant of HD or PD patients' magnesium balance, other factors such as nutrition and medications (e.g. laxatives or antacids) also play an important role. Also examined in this review is the role of magnesium on parathyroid hormone (PTH) levels in dialysis patients. Although various studies have shown that patients with higher serum magnesium tend to have lower PTH levels, many of these suffer from methodological limitations. Finally, we examine the complex and often conflicting results concerning the interplay between magnesium and bone in uraemic patients. Although the exact role of magnesium in bone metabolism is unclear, it may have both positive and negative effects, and it is uncertain what the optimal magnesium levels are in uraemic patients.

Key words: bone, CKD, haemodialysis, dialysate magnesium, diuretics, magnesium, magnesium supplements, peritoneal dialysis.

СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ-2014

(выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2014)

Существующие критерии для диагностики сахарного диабета:

— $A1C \geq 6,5\%$. Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, сертифицированного и стандартизированного NGSP для контроля диабета и его осложнений;

— глюкоза в плазме натощак (ГПН) ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как неупотребление пищи (отсутствие калорий) в течение 8 ч, или

— 2-часовая глюкоза в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) в течение перорального теста на толерантность к глюкозе. Тестирование должно быть выполнено как описано Всемирной организацией здравоохранения с использованием глюкозы, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или

— у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза, при случайном выявлении глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л);

— в отсутствие однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании.

Тестирование диабета у бессимптомных пациентов

Тестирование для выявления сахарного диабета (СД) 2-го типа и преддиабета у бессимптомных людей следует считать целесообразным для взрослых любого возраста, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) и имеющих один или более из дополнительных факторов риска для сахарного диабета. У лиц без этих факторов риска тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет. (B)

Если анализы в норме, повторение тестирования является целесообразным по крайней мере 1 раз в 3 года. (E)

Для выявления диабета или преддиабета использование значений HbA_{1c}, ГПН или 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы является приемлемым. (B)

При установлении преддиабета выявляйте и, при необходимости, лечите другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). (B)

Скрининг сахарного диабета 2-го типа у детей

Тестирование для выявления сахарного диабета 2-го типа и преддиабета следует проводить у детей и подростков с избыточной массой тела и имеющих два или более дополнительных фактора риска для сахарного диабета. (E)

Скрининг на сахарный диабет 1-го типа

Рассмотреть вопрос о направлении родственников пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на тестирование антител для оценки риска в условиях клинического исследования. (E)

Выявление и диагностика гестационного сахарного диабета

Обследуйте для выявления недиагностированного сахарного диабета 2-го типа при первом пренатальном визите пациентов с факторами риска с использованием стандартных диагностических критериев. (B)

Обследуйте на наличие гестационного диабета (ГСД) на 24–28-й неделе беременности беременных женщин, у которых ранее было неизвестно о наличии у них диабета. (A)

Обследуйте женщин с гестационным СД на наличие диабета в послеродовом периоде 6–12 недель с использованием орального теста толерантности к глюкозе и диагностических критериев, принятых для небеременных. (E)

Женщины с анамнезом гестационного СД должны проходить пожизненный скрининг для выявления развития диабета или преддиабета с периодичностью по крайней мере каждые 3 года. (B)

Женщины с анамнезом гестационного СД и установленным преддиабетом должны соблюдать соответствующий образ жизни или получать метформин, чтобы предотвратить развитие сахарного диабета. (A)

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить единый подход к диагностике ГСД. (E)

Профилактика/предотвращение сахарного диабета 2-го типа

Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) (A), нарушением гликемии натощак

шак (НГН) (Е) или А1С 5,7–6,4 % (Е) должны быть ориентированы на эффективное выполнение программы поддержки целевой потери веса 7 % от массы тела и увеличение физической активности — по меньшей мере 150 мин/нед умеренной активности, такой, как, например, ходьба.

Последующее консультирование таких пациентов представляется важным для достижения успешных результатов. (В)

На основе экономической эффективности профилактики диабета такие программы должны быть покрыты плательщиками третьей стороны. (В)

Терапия метформином для профилактики сахарного диабета 2-го типа может быть рекомендована для пациентов с НТГ (А), НГН (Е) или А1С 5,7–6,4 % (Е), и особенно для тех, у кого ИМТ > 35 кг/м², возраст < 60 лет, а также для женщин с имевшим место ранее гестационным СД. (А)

Целевые значения гликемии у взрослых

Снижение уровня HbA_{1c} менее или около 7 %, как известно, уменьшает частоту микрососудистых осложнений сахарного диабета, а в случае реализации такого подхода в ближайшие сроки от дебюта сахарного диабета демонстрирует долгосрочное снижение макрососудистых заболеваний. Таким образом, для многих небеременных взрослых А1С < 7 % является разумным целевым значением. (В)

Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения А1С (например, < 6,5 %) для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без существенной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены имеющие малую длительность диабета, ожидаемую большую продолжительность жизни и не имеющие существенных сердечно-сосудистых заболеваний. (С)

Менее жесткие целевые значения А1С (например, < 8 %) могут быть целесообразными для пациентов с анамнезом тяжелой гипогликемии, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, наличием выраженных сопутствующих заболеваний и для тех, кто давно страдает сахарным диабетом и целевого значения гликемии трудно достичь, несмотря на самоконтроль диабета (DSME), соответствующий мониторинг глюкозы и эффективные дозы нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. (В)

Предлагается по крайней мере ежегодный мониторинг развития диабета у пациентов с преддиабетом. (Е)

Предлагается скрининг и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (В)

Натрий

Рекомендацией для общего населения является уменьшение потребления натрия < 2300 мг/день, что также подходит для людей с диабетом. (В)

Для людей с диабетом и гипертензией дальнейшее снижение потребления натрия должно быть индивидуализировано. (В)

Гипертензия/контроль артериального давления

Скрининг и диагностика

Артериальное давление следует измерять при каждом рабочем визите. У пациентов с выявленным повышенным артериальным давлением его следует подтвердить на следующий день. (В)

Цели

Пациентов с диабетом и гипертензией следует лечить до достижения целевого систолического артериального давления < 140 мм рт.ст. (В)

Более низкое целевое систолическое АД, такое как < 130 мм рт.ст., может быть предложено для отдельных лиц, например молодых пациентов, если его достижение не требует чрезмерных мер лечения. (С)

Пациентов с сахарным диабетом следует лечить до достижения целевого диастолического АД < 80 мм рт.ст. (В)

Лечение

Пациентам с АД > 120/80 мм рт.ст. следует рекомендовать изменение образа жизни для снижения кровяного давления. (В)

Пациентам с подтвержденным АД ≥ 140/80 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию для достижения целевого артериального давления. (В)

Терапия изменения образа жизни для пациентов с повышенным артериальным давлением включает снижение массы тела, если имеет место избыточный вес; использование DASH (диетические подходы — стоп гипертензия — DASH) диеты в структуре питания, в том числе снижение натрия и увеличение калия, умеренность в потреблении алкоголя и повышение физической активности. (В)

Фармакологическая терапия для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией должна включать в себя ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА). Если один класс плохо переносится, то его заменяют другим. (С)

Комбинированная лекарственная терапия (два препарата или более в максимальных дозах), как правило, необходима для достижения целевого артериального давления. (В)

Назначайте один антигипертензивный препарат или несколько перед сном. (А)

Если используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II или мочегонные средства, следует мониторировать сывороточную концентрацию креатинина/скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и сывороточный уровень калия. (E)

У беременных с сахарным диабетом и хронической гипертензией целевое артериальное давление составляет 110–129/65–79 мм рт.ст., что предлагается в интересах долгосрочного здоровья матери и сведения к минимуму нарушений в развитии плода. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II противопоказаны во время беременности. (E)

Дислипидемия/контроль липидов

Скрининг

У большинства взрослых пациентов с сахарным диабетом контролируйте липидный профиль хотя бы по крайней мере ежегодно. (B)

У взрослых с низким уровнем риска по значениям липидов (ЛПНП < 100 мг/дл, ЛПВП > 50 мг/дл и триглицеридов < 150 мг/дл) оценку липидов можно повторять каждые 2 года. (E)

Рекомендации по лечению и цели

Для улучшения липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом следует рекомендовать изменение образа жизни с упором на снижение потребления насыщенных жиров, трансжиров и холестерина, увеличение омега-3 жирных кислот, вязких волокон и растительных станолов/стеролов; потерю веса (если показано), а также повышение физической активности. (A)

Терапия статинами должна быть добавлена к изменению образа жизни независимо от базовых уровней липидов для больных сахарным диабетом:

- при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (A);

- отсутствию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в возрасте старше 40 лет, имеющих один фактор или более риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (A)

Для пациентов низкого риска, кроме указанных выше (например, без явных сердечно-сосудистых заболеваний и в возрасте до 40 лет), статины следует рассматривать в дополнение к изменению образа жизни, если уровень холестерина ЛПНП остается выше 100 мг/дл или у пациентов с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. (C)

У лиц без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний целевой уровень холестерина ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (B)

У лиц с выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями достижение более низкого целевого

уровня холестерина ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при помощи высоких доз статинов является опцией выбора. (B)

Если пациенты, получающие препарат, не достигают вышеуказанных целевых значений при использовании максимально переносимых доз статинов, снижение холестерина ЛПНП ~ 30–40 % от исходного уровня является альтернативной терапевтической целью. (B)

Уровни триглицеридов < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и ЛПВП > 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и > 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин являются желательными (C). Тем не менее целевой уровень холестерина ЛПНП на основе терапии статинами остается предпочтительной стратегией. (A)

Комбинированная терапия не продемонстрировала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ в сравнении с монотерапией статинами и в большинстве случаев не рекомендуется. (A)

Терапия статинами противопоказана при беременности. (B)

Антиагреганты

Рассматривайте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве первичной профилактики у пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск > 10 %). Это назначение включает большинство мужчин в возрасте > 50 лет и женщин в возрасте > 60 лет, имеющих по крайней мере один из дополнительных основных факторов риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (C)

Аспирин не следует рекомендовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний для взрослых с сахарным диабетом с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск ССЗ < 5 %, например, у мужчин в возрасте < 50 лет и женщин в возрасте < 60 лет без серьезных дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний), так как потенциальные негативные последствия от кровотечения, вероятно, не могут компенсировать потенциальные выгоды. (C)

У пациентов в этих возрастных группах с несколькими другими факторами риска (например, 10-летний риск 5–10 %) требуется (индивидуальная) клиническая оценка. (E)

Используйте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве вторичной стратегии профилактики у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний. (A)

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и документально подтвержденной аллергией на аспирин следует использовать клопидогрель (75 мг/сут). (B)

Комбинированная терапия аспирином (75–162 мг/сут) и клопидогрелем (75 мг/сут) в течение года оправдана после острого коронарного синдрома. (B)

Отказ от курения

Советуйте всем пациентам не курить и не употреблять табачные изделия. (А)

Включайте пропаганду отказа от курения в общий план консультаций, как и другие формы лечения, что составляет стандартный компонент терапии диабета. (В)

Кардиоваскулярная болезнь**Скрининг**

У бессимптомных больных рутинный скрининг для выявления ишемической болезни сердца не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения при условии, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний лечатся. (А)

Лечение

У пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматривайте использование ингибиторов АПФ (С), аспирин и статинов (А) (при отсутствии противопоказаний) с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий.

У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда β -блокаторы следует продолжать принимать в течение не менее 2 лет после перенесенного события. (В)

Избегайте лечения тиазолидиндионом у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью. (С)

Метформин может быть использован у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью (ХСН), если функция почек в норме. Следует избегать назначения метформина у нестабильных или госпитализированных больных с ХСН. (С)

Нефропатия**Общие рекомендации**

Для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль глюкозы. (А)

Для снижения риска или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль артериального давления. (А)

Скрининг

Выполняйте ежегодный тест для оценки экскреции альбумина с мочой у пациентов с диабетом 1-го типа продолжительностью ≥ 5 лет и у всех пациентов с момента установления диагноза диабета 2-го типа. (В)

Лечение

ИАПФ или БРА не рекомендуются для первичной профилактики диабетической болезни почек у диабетических пациентов с нормальным артериальным давлением и экскрецией альбумина с мочой менее 30 мг/24 часа. (В)

Ингибиторы АПФ или БРА (но не в сочетании) рекомендуется для лечения небеременных пациентов умеренно повышенными (30–299 мг/24 ч) (С) или повышенными уровнями (более 300 мг/24 ч) экскреции альбумина с мочой. (А)

Для людей с диабетом и диабетической болезнью почек (альбуминурия > 30 мг/24 ч) уменьшение количества диетического белка ниже обычной нормы потребления не рекомендуется, так как это не изменяет уровень гликемии, сердечно-сосудистые показатели риска и не влияет на снижение СКФ. (А)

Когда используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или мочегонные средства, следует контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для установления развития повышения или изменения их концентрации. (Е)

Постоянный мониторинг экскреции альбумина с мочой является разумным для оценки как ответа на терапию, так и прогрессирования заболевания. (Е)

При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² оценивайте и корригируйте возможные осложнения ХБП. (Е)

Рассмотрите необходимость направления к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек при неопределенности в этиологии заболевания почек, сложных вопросах ведения таких пациентов или при прогрессирующем заболевании почек. (В)

*Оригинал рекомендаций:
Diabetes Care. January 2014; Vol. 37,
Suppl. 1: S5-S13
Перевод: проф. Д.Д. Иванов □*

Paul A. James, д.м.н.; Suzanne Oparil, д.м.н.; Barry L. Carter, д.фарм.н.; William C. Cushman, д.м.н.; Cheryl Dennison-Himmelfarb, дипломована медична сестра, медична сестра лікувальних закладів для дорослих вищої кваліфікації, д.філос.н.; Joel Handler, д.м.н.; Daniel T. Lackland, доктор суспільної охорони здоров'я; Michael L. Le Fevre, д.м.н., магістр наук суспільної охорони здоров'я; Thomas D. MacKenzie, д.м.н., магістр наук суспільної охорони здоров'я; Olugbenga Ogedegbe, д.м.н., магістр суспільної охорони здоров'я, магістр наук; Sidney C. Smith Jr, д.м.н.; Laura P. Svetkey, д.м.н., магістр валеології; Sandra J. Taler, д.м.н.; Raymond R. Townsend, д.м.н.; Jackson T. Wright Jr, д.м.н., д.філос.н.; Andrew S. Narva, д.м.н.; Eduardo Ortiz, д.м.н., магістр суспільної охорони здоров'я

ЗАСНОВАНІ НА ДОКАЗАХ РЕКОМЕНДАЦІЇ 2014 РОКУ З ЛІКУВАННЯ ВИСОКОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ДОРΟΣЛИХ ОСІБ Звіт членів робочої групи, обраних до складу Восьмого національного об'єднаного комітету (Eighth Joint National Committee, JNC 8)

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеним захворюванням у практиці первинної ланки медичної допомоги й призводить до розвитку інфаркту міокарда, інсульту, ниркової недостатності, а також смерті за умов несвоєчасного виявлення та при відсутності належного лікування. Пацієнти хочуть бути впевненими, що лікувальні заходи з корекції високого артеріального тиску (АТ) приведуть до зменшення тягаря їхньої хвороби, у той час як клініцисти прагнуть мати рекомендації з лікування АГ, при створенні яких були б використані найбільш достовірні наукові дані. Для розробки рекомендацій щодо терапевтичних порогових значень, цілей терапії і стандартів застосування лікарських засобів при лікуванні АГ в осіб дорослого віку в даному звіті було застосовано ретельний підхід, обґрунтований доказами. Доказові дані були отримані з рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, що являють собою золотий стандарт у визначенні ефективності та результативності лікування. Якість доказових даних і рекомендації були класифіковані залежно від їх впливу на важливі кінцеві результати (ред. — ускладнення).

Існують достовірні доказові дані, які свідчать на користь необхідності лікування хворих на АГ віком 60 років і більше з метою досягнення показників АТ, що не перевищують 150/90 мм рт.ст., а також хворих на АГ віком 30–59 років із метою досягнення показників діастолічного АТ, що не перевищують 90 мм рт.ст.; однак доказові дані щодо цільових показників систолічного АТ у хворих на АГ віком менше 60 років, а також щодо цільових показників діастолічного АТ у хворих на артеріальну гіпертензію віком до 30 років наявні в недостатній кількості, тому для вищевказаних груп колегія, спираючись на думку експертів, рекомендує дотримуватися показників АТ нижче 140/90 мм рт.ст. Для хворих на АГ дорослого віку, що страждають від цукрового діабету або хронічної хвороби нирок (ХХН) недіабетичного походження, рекомендовані такі ж порогові значення й терапевтичні цілі, як і для загальної популяції хворих на АГ молодше 60 років. Існує незначна кількість доказових даних, що свідчать на користь початку медикаментозного лікування в популяції хворих на АГ неафроамериканського походження, включаючи тих, які страждають від цукрового діабету, з інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) або тіазидних діуретиків. Як препарати первинної терапії для популяції осіб афроамериканського походження, включаючи таких, які страждають від цукрового діабету, рекомендовані БКК та тіазидні діуретики. Деякі доказові дані свідчать на користь застосування ІАПФ або БРА як первинної чи допоміжної антигіпертензивної терапії для лікування осіб із ХХН з метою покращення ниркових результатів.

Хоча подані в даному керівництві рекомендації з корекції високого АТ є доказово обґрунтованими та повинні відповідати клінічним потребам більшості пацієнтів, вони не можуть замінити собою клінічну оцінку, і при винесенні рішення про надання медичної допомоги слід ретельно розглядати та брати до уваги клінічні характеристики й обставини кожного конкретного пацієнта.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним з найважливіших чинників, що призводять до розвитку захворювання або смерті, але разом з тим можуть підлягати контролю. Численні доказові дані рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (РКД) продемонстрували перевагу застосування антигіпертензивного медикаментозного лікування з метою зменшення важливих наслідків для здоров'я (*ред. — ускладнень*) у хворих на АГ [1–3]. Клінічні рекомендації є схрещенням наукових досліджень і клінічних дій, що направлені на покращення результатів лікування пацієнтів. У представлений Інститутом медицини доповіді «Клінічні практичні рекомендації, яким можна довіряти» викладено принцип розробки рекомендацій, тобто окреслено науковий підхід, який наша група експертів прагнула застосувати при створенні даного звіту [4].

При розробці доказових тверджень та рекомендацій з корекції артеріального тиску (АТ), що базуються на даних систематичного огляду літературних джерел, для відповідності потребам користувачів, насамперед клініцистів первинної ланки надання медичної допомоги, члени експертної групи, обрані до складу Восьмого об'єднаного національного комітету США (JNC 8), використовували достовірні доказово обґрунтовані методи. Поданий звіт являє собою стислий виклад доказових даних і призначений для забезпечення всіх клініцистів чіткими рекомендаціями. Основні відмінності від попереднього звіту JNC наведені в табл. 1. Повний виклад доказових даних та детальний опис огляду доказових даних доступні онлайн (див. Додаток).

Перелік скорочень:

ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

БРА — блокатори рецепторів ангіотензину

АТ — артеріальний тиск

БКК — блокатори кальцієвих каналів

ХХН — хронічна хвороба нирок

ССЗ — серцево-судинні захворювання

ТСНН — термінальна стадія ниркової недостатності

ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

СН — серцева недостатність

Робочий процес

Члени робочої групи, обрані до складу JNC 8, були відібрані з більш ніж 400 претендентів залежно від досвіду роботи в таких галузях, як лікування АГ (n = 14) та невідкладна медична допомога (n = 6), включаючи спеціалістів з гериатрії (n = 2), кардіології (n = 2), нефрології (n = 3), сестринської справи (n = 1), фармакології (n = 2), клінічних досліджень (n = 6), доказової медицини (n = 3), епідеміології (n = 1), інформатики (n = 4), а також із розробки клінічних рекомендацій та їх впровадження в систему охорони здоров'я (n = 4). До складу робочої групи також були включені старший науковий спів-

робітник Національного інституту діабету, шлунково-кишкових та ниркових захворювань (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK), старший медичний адміністратор Національного інституту захворювань серця, легень та крові (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) і старший науковий співробітник NHLBI, які вийшли з авторського складу до моменту публікації. Двоє членів залишили склад робочої групи на початку виробничого процесу до здійснення огляду доказових даних через отримання нових трудових зобов'язань, що не дозволяли вищевказаним співробітникам продовжувати роботу над звітом. Членами робочої групи були розкриті будь-які можливі конфлікти інтересів, у тому числі стосовно клінічних досліджень, що розглядалися в даному звіті, а також стосовно відносин із виробниками медичної продукції. Співробітники, що мали конфлікти інтересів, до моменту оприлюднення ними їхніх договірних відносин були допущені до участі в обговоренні, проте вказані члени колегії добровільно відмовилися від участі в голосуваннях із приводу доказових тверджень та рекомендацій, що стосувалися договірних відносин або конфліктів даних співробітників. Четверо членів робочої групи (24 %) мали відносини з медичною промисловістю або можливі конфлікти, що були розкриті ними на початковому етапі виробничого процесу.

У січні 2013 року дані рекомендації були представлені NHLBI для незалежної експертної оцінки 20 рецензентам, кожен із яких мав досвід роботи в лікуванні АГ, і 16 федеральним установам. Рецензенти також мали досвід роботи в таких галузях, як кардіологія, нефрологія, невідкладна медична допомога, фармакологія, науково-дослідницька робота (включаючи клінічні дослідження), біостатистика, а також в інших важливих суміжних галузях. На запит відповіли шістнадцять окремих рецензентів і п'ять федеральних установ. Коментарі рецензентів були зібрані, узагальнені із забезпеченням принципу анонімності. Коментарі були розглянуті та обговорені членами робочої групи в період із березня по червень 2013 року і включені до переглянутого документу. (Коментарі та пропозиції рецензентів, а також відповіді та розпорядження колегії надаються авторами за запитом.)

Провідні питання для огляду доказових даних

Дані рекомендації з лікування АГ, що базуються на принципах доказової медицини, зосереджені навколо вирішення 3 першочергових питань, сформульованих робочою групою, що пов'язані з принципами корекції високого АТ та визначені за допомогою дельфійського методу [5] (*ред. — спеціально розроблена технологія співпраці групи експертів, заснована на тому принципі, що прогнози або рішення від структурованої групи осіб є більш точними, ніж від неструктурованих груп*). Відповіді на вказані нижче

Таблиця 1. Порівняння поточних рекомендацій із рекомендаціями JNC 7

Тематичний підрозділ	JNC 7	Методичні рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії 2014 року
Методика	Несистематизований огляд літератури експертним комітетом, включаючи клінічні дослідження із різним дизайном. Затвердження рекомендацій шляхом досягнення консенсусу	Застосування критичних питань та оглядових критеріїв, визначених експертною комісією за участю групи методистів. Здійснений методистами попередній систематичний огляд, обмежений доказовими даними РКД. Здійснені робочою групою подальший огляд доказових даних РКТ та розробка рекомендацій відповідно до стандартного протоколу
Визначення	Визначені поняття «артеріальна гіпертензія» та «погранична артеріальна гіпертензія»	Визначення понять «артеріальна гіпертензія» та «погранична артеріальна гіпертензія» не розглядалися, проте були визначені порогові значення для медикаментозного лікування
Терапевтичні цілі	Були визначені вибрані терапевтичні цілі для «неускладненої» АГ, а також для підгруп із різними супутніми захворюваннями (цукровим діабетом та ХХН)	Були визначені однакові терапевтичні цілі для усієї популяції хворих на АГ за винятком окремих субпопуляцій, для яких оглядом доказових даних передбачалися інші терапевтичні цілі
Рекомендації щодо способу життя	Рекомендовані зміни способу життя були визначені згідно з оглядом літератури та переконаннями експертів	Рекомендації щодо способу життя були підтвержені доказово обґрунтованими рекомендаціями Робочої групи з питань оптимізації способу життя
Медикаментозна терапія	Як первинна терапія до розгляду рекомендовано 5 класів препаратів, проте для більшості пацієнтів як первинна терапія рекомендоване застосування тiazидних діуретиків без зазначення особливих показань для застосування препаратів інших класів. Вказані конкретні класи антигіпертензивних препаратів для пацієнтів з особливими показаннями, наприклад із цукровим діабетом, ХХН, серцевою недостатністю, інфарктом міокарда, інсультом та високим ризиком ССЗ. Подана комплексна таблиця антигіпертензивних препаратів для перорального прийому, що включає назви препаратів та стандартні діапазони доз	На підставі даних РКД рекомендовано підбір одного з 4 специфічних класів препаратів (ІАПФ або БРА, БКК або діуретики), а також дозування. На підставі огляду доказових даних рекомендовано застосування конкретних класів препаратів для підгруп різної расової приналежності, хворих на ХХН та хворих на цукровий діабет. Робоча група створила таблиці препаратів та їх доз, що застосовувалися у РКД із жорсткими кінцевими точками
Проблематика	На підставі огляду літератури та переконань експертів було розглянуто значну кількість питань (методи вимірювання артеріального тиску, складові оцінки стану пацієнта, вторинна артеріальна гіпертензія, дотримання лікувального режиму, резистентна артеріальна гіпертензія та артеріальна гіпертензія в окремих популяціях)	Огляд доказових даних РКД охоплював обмежену кількість питань, які, на думку робочої групи, мають найвищий пріоритет
Перегляд перед публікацією	Перегляд здійснений Координаційним комітетом Національної освітньої програми з проблем високого артеріального тиску, об'єднанням 39 великих професійних, громадських та волонтерських організацій, а також 7 федеральними установами	Перегляд здійснений експертами, включаючи спеціалістів, які є членами професійних та громадських організацій, а також федеральних установ; не мало місця жодне офіційне спонсорство з боку будь-якої з організацій

Примітки: ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; БКК — блокатори кальцієвих каналів; ХХН — хронічна хвороба нирок; ССЗ — серцево-судинні захворювання; JNC — Joint National Committee (Об'єднаний національний комітет); РКД — рандомізовані контрольовані клінічні дослідження.

питання відображені в дев'яти поданих рекомендаціях. Зазначені питання визначають терапевтичні порогові значення, терапевтичні цілі медикаментозного лікування АГ, а також визначають, чи призводить застосування певних антигіпертензивних препаратів або груп препаратів до покращення важливих для здоров'я результатів порівняно з іншими класами лікарських засобів.

1. Чи можливо в осіб дорослого віку, хворих на АГ, покращити результати лікування, якщо розпочинати медикаментозну терапію, керуючись відповідними пороговими рівнями АТ?

2. Чи дійсно досягнення відповідних цільових рівнів АТ за допомогою антигіпертензивної терапії в осіб дорослого віку, хворих на АГ, може покращити результати?

3. Чи дійсно в осіб дорослого віку, хворих на АГ, антигіпертензивні препарати різних класів відрізняються між собою за ступенем корисного або негативного впливу на специфічні кінцеві точки?

Огляд доказових даних

Огляд доказових даних був зосереджений навколо інформації щодо дорослих осіб, хворих на АГ, тобто віком 18 і більше років, і включає клінічні до-

слідження, що були проведені в наступних визначених заздалегідь підгрупах: хворі на цукровий діабет, хворі на ішемічну хворобу серця, особи із захворюваннями периферичних артерій, особи із серцевою недостатністю, особи з інсультом в анамнезі, особи з хронічною хворобою нирок (ХХН), особи з протейнуриєю, особи літнього віку, особи чоловічої та жіночої статі, расові та етнічні групи, а також курці. Клінічні дослідження з вибіркою менше 100 піддослідних осіб були виключені, так само як і клінічні дослідження з періодом подальшого спостереження хворих, меншим за 1 рік, оскільки вірогідність отримання інформації щодо результатів лікування, що б дозволила здійснити інтерпретацію ефектів лікування, у дрібних короткострокових клінічних дослідженнях невелика. Клінічні дослідження включались до огляду доказових даних лише за умови отримання в даних дослідженнях інформації відносно впливу досліджуваних втручань на будь-які з наступних важливих ускладнень захворювання:

— загальна смертність, смертність внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ), смертність внаслідок ХХН;

— інфаркт міокарда, серцева недостатність, госпіталізація з приводу серцевої недостатності, інсульт;

Таблиця 2. Оцінка якості доказових даних

Тип доказових даних	Оцінка якості ^a
РКД із добре розробленим дизайном та доброю організацією, що адекватно репрезентують популяції піддослідних, для яких передбачається застосування результатів дослідження, а також дозволяють безпосередньо оцінити вплив на результати лікування Правильно виконані метааналізи таких досліджень Висока впевненість в оцінці ефекту; мала вірогідність того, що подальші дослідження вплинуть на довіру до оцінки ефекту	Висока якість
РКД з незначними обмеженнями, що впливають на впевненість у результатах дослідження або на впевненість у можливості застосування результатів дослідження. Клінічні дослідження з добре розробленим дизайном та хорошою організацією, що не є рандомізованими контрольованими дослідженнями, а також обсерваційні клінічні дослідження з добре розробленим дизайном та доброю організацією. Правильно виконані метааналізи таких досліджень. Помірна впевненість в оцінці ефекту; подальші дослідження можуть мати вплив на довіру до оцінки ефекту і можуть змінити оцінку	Середня якість
РКД зі значною кількістю обмежень. Нерандомізовані контрольовані клінічні дослідження та обсерваційні клінічні дослідження зі значною кількістю обмежень, що впливають на впевненість у результатах дослідження або на впевненість у можливості застосування результатів дослідження. Неконтрольовані клінічні спостереження без відповідних груп порівняння (наприклад, порівняння серій випадків, описів клінічних випадків). Фізіологічні дослідження за участю людей. Метааналізи таких досліджень. Низька впевненість в оцінці ефекту; висока вірогідність того, що подальші дослідження вплинуть на довіру до оцінки ефекту, а також вплинуть на оцінку	Низька якість

Примітки: РКД — рандомізовані контрольовані клінічні дослідження. ^a Розробка застосованої у поточних рекомендаціях системи оцінки якості доказових даних була здійснена провідними спеціалістами доказової методології (Evidence-Based Methodology Lead) Національного інституту захворювань серця, легень та крові (NHLBI) (за участі співробітників NHLBI, незалежної групи методистів, а також колегій та робочих груп, що працювали над розробкою методичних рекомендацій) для використання всіма колегами та робочими групами NHLBI з розробки методичних рекомендацій щодо ССЗ протягом даного проекту. Таким чином, вказана система передбачає оцінку якості доказових даних багатьох типів досліджень, включаючи дослідження, що не були використані в даних рекомендаціях. Додаткова детальна інформація відносно системи оцінки якості доказових даних доступна для ознайомлення в онлайн-додатку.

— реваскуляризація коронарних артерій (включаючи аортокоронарне шунтування, коронарну ангіопластику та встановлення коронарного стента), реваскуляризація інших артерій (включаючи реваскуляризацію каротидних артерій, ренальних артерій та реваскуляризацію артерій нижніх кінцівок);

— термінальна стадія ниркової недостатності (ТСНН) (тобто ниркова недостатність із необхідністю здійснення діалізу або трансплантації), подвоєння рівня креатиніну, зменшення вдвічі швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Робоча група обмежила свій огляд доказових даних інформацією, отриманою в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), оскільки вказані дослідження менш схильні до упередженості порівняно з дослідженнями інших дизайнів і є золотим стандартом у визначенні ефективності та результативності лікування [6]. Подані в огляді доказових даних клінічні дослідження були відібрані з оригінальних публікацій, що відповідали стандартам РКД. Відібрані клінічні дослідження були застосовані для створення таблиць доказових даних та зведених таблиць, що робоча група використовувала у своїй роботі (див. Додаток). Оскільки робочою групою був проведений власний систематичний огляд з використанням оригінальних клінічних до-

сліджень, систематичні огляди та метааналізи РКД, виконані та опубліковані іншими науковими групами, не були включені до офіційного огляду доказових даних.

Попередньо визначеним пошуковим періодом для здійснення огляду літератури був період із 1 січня 1966 року по 31 грудня 2009 року. Інформація щодо пошукової стратегії та діаграми, побудовані за допомогою системи PRISMA (Primary Imaging Systems for Multiple Applications, Система побудови первинних зображень для комплексних прикладних програм), для кожного питання розміщені в онлайн-додатку. Для того щоб переконатися, що ніякі значимі клінічні дослідження, які відповідають вимогам, опубліковані після 31 грудня 2009 року, не були виключені з розгляду, у період з грудня 2009 року по серпень 2013 року було здійснено незалежний пошук у 2 базах даних, PubMed і CINAHL (ред. — англійські текстові бази даних медичних і біологічних публікацій), за тими ж пошуковими запитами MeSH (Medical Subject Headings, медичні предметні рубрики), що застосовувалися для оригінального пошуку. Трьома членами робочої групи був виконаний огляд результатів. Робоча група обмежила критерії включення для вищевказаного вторинного пошуку наступними вимога-

Таблиця 3. Рівні доказовості рекомендацій

Клас	Рівень доказовості рекомендації
A	Рекомендації високого рівня доказовості (сильні) Висока впевненість на підставі доказів щодо істотної клінічної користі ^a
B	Рекомендації середнього рівня доказовості Помірна впевненість на підставі доказів щодо переваги від помірного до абсолютного рівня або висока впевненість щодо помірної клінічної користі
C	Рекомендації низького рівня доказовості (слабкі) Принаймні помірна впевненість на підставі доказових даних щодо незначної клінічної користі
D	Рекомендація проти застосування Принаймні помірна впевненість на підставі доказових даних щодо відсутності чистої клінічної користі або щодо переваги ризиків/збитків над клінічною користю
E	Переконання експертів («Доказові дані наявні в недостатній кількості або ж доказові дані сумнівні чи суперечливі, проте комітет радить дотримуватися даної рекомендації») Чиста клінічна користь невизначена. Співвідношення клінічної користі та збитків не може бути визначено через відсутність доказових даних, недостатню кількість доказових даних, сумнівність доказових даних або суперечливість доказових даних, проте, на думку комітету, важливим є забезпечення клінічних рекомендацій та створення на їх основі настанов. Рекомендовані подальші дослідження у вказаній галузі
N	Немає аргументів на користь або проти рекомендації («Доказові дані наявні у недостатній кількості або ж доказові дані сумнівні чи суперечливі») Чиста клінічна користь невизначена. Співвідношення клінічної користі та збитків не може бути визначено через відсутність доказових даних, недостатню кількість доказових даних, сумнівність доказових даних або суперечливість доказових даних, і, на думку комітету, рекомендація не має бути впроваджена в практику. Рекомендовані подальші дослідження у вказаній галузі.

Примітки: розробка застосованої у поточних рекомендаціях системи оцінки доказовості рекомендацій була здійснена провідними спеціалістами методології доказової медицини (Evidence-Based Methodology Lead) Національного інституту захворювань серця, легень та крові (NHLBI) (за участі співробітників NHLBI, незалежної групи методистів, а також колегій та робочих груп, що працювали над розробкою рекомендацій) для використання усіма колегами та робочими групами NHLBI з розробки методичних рекомендацій щодо ССЗ протягом даного проекту. Додаткова детальна інформація відносно системи оцінки доказовості рекомендацій доступна для ознайомлення в онлайн-додатку.

^a Чиста клінічна користь визначається як різниця переваг та ризиків/збитків медичної послуги/втручання.

ми. (1) Дослідження мало бути масштабним клінічним дослідженням із вивчення АГ (наприклад, ACCORD-BP, SPS3; однак дослідження SPS3 не повною мірою відповідало критеріям включення, оскільки участь у ньому брали не лише хворі на АГ. Включення SPS3 не вплинуло б на висновки/рекомендації робочої групи, тому що єдиний значимий висновок, що свідчив на користь дотримання нижчого цільового показника АТ, був зроблений на підставі вторинної кінцевої точки, що спостерігалася не часто) [7, 8]. (2) У дослідженні мали брати участь щонайменше 2000 піддослідних. (3) Дослідження мало бути багатоцентровим. (4) Дослідження мало відповідати решті критеріїв включення/виключення. Через помітно нижчу частоту випадків, що спостерігалась в останніх РКД, наприклад у дослідженні ACCORD, було встановлене відносно високе порогове значення для кількості учасників дослідження, а саме 2000, оскільки передбачалося, що для отримання результатів, які були б придатними для інтерпретації, необхідні клінічні дослідження з більш чисельними популяціями. Крім того, всім членам робочої групи було запропоновано визначити та висунути на розгляд дані найсвіжіших опублікованих клінічних досліджень, якщо ці дослідження відповідали зазначеним вище критері-

ям. Жодне з додатково запропонованих клінічних випробувань не відповідало викладеним вище критеріям включення. За допомогою запропонованого NHLBI стандартизованого методу оцінки якості були визначені показники якості відібраних досліджень (див. Доповнення), і дані дослідження були включені до огляду лише в тому випадку, якщо їх якість була визнана доброю або задовільною.

Незалежною методичною групою спеціалістів був здійснений огляд літератури, дані вибраних джерел були узагальнені в таблицях доказових даних та подані в сумарному викладі наявних доказів. Спираючись на вказаний огляд доказових даних, робоча група сформулювала доказові твердження, і шляхом голосування кожне з тверджень було прийняте або відхилене. Для кожного з прийнятих доказових тверджень шляхом голосування була визначена якість доказових даних (табл. 2). Після визначення всіх доказових тверджень для кожного з критичних питань робоча група виконала огляд доказових даних для того, щоб сформулювати клінічні рекомендації, проводячи голосування з приводу обґрунтованості та рівня доказовості кожної рекомендації (табл. 3). Як для доказових тверджень, так і для рекомендацій було встановлено певний порядок підрахунку голосів при голосуванні (за, проти,

Таблиця 4. Доказово обґрунтовані дози антигіпертензивних препаратів

Антигіпертензивний препарат	Початкова добова доза, мг	Цільова доза в розглянутих РКД, мг	Кратність прийомів на добу
<i>Інгібітори АПФ</i>			
Каптоприл	50	150–200	2
Еналаприл	5	20	1–2
Лізиноприл	10	40	1
<i>Блокатори рецепторів ангіотензину</i>			
Епросартан	400	600–800	1–2
Кандесартан	4	12–32	1
Лосартан	50	100	1–2
Валсартан	40–80	160–320	1
Ірбесартан	75	300	1
<i>β-блокатори</i>			
Атенолол	25–50	100	1
Метопролол	50	100–200	1–2
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>			
Амлодипін	2,5	10	1
Дилтіазем пролонгованого вивільнення	120–180	360	1
Нітрендипін	10	20	1–2
<i>Тіазидоподібні діуретики</i>			
Бендрофлюметіазид	5	10	1
Хлорталідон	12,5	12,5–25	1
Гідрохлортіазид	12,5–25	25–100 ^a	1–2
Індапамід	1,25	1,25–2,5	1

Примітки: АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент; РКД – рандомізовані контрольовані дослідження. ^a Рекомендована на сьогодні доказово обґрунтована доза, що забезпечує оптимальний баланс ефективності та безпечності, становить 25–50 мг на день.

утримання). Голосування було анонімним. Робоча група намагалася досягнути 100% консенсусу в усіх випадках, коли він був можливим, проте вирішальною кількістю голосів вважалися дві третини, за винятком рекомендацій, створених на підставі переконань експертів, для затвердження яких необхідна кількість голосів становила 75 %.

Результати (рекомендації)

Наступні рекомендації були сформульовані на підставі систематичного огляду доказових даних, що був описаний вище (вставка). Рекомендації з 1 по 5 стосуються питань 1 і 2 — щодо порогових значень та терапевтичних цілей при корекції АТ. Рекомендації 6, 7 і 8 є відповідями на питання 3, що стосується вибору антигіпертензивних препаратів. Рекомендація 9 являє собою короткий виклад стратегій початку та посилення терапії антигіпертензивними препаратами, сформульованих на підставі переконань експертів. Доказові твердження, що обґрунтовують вказані рекомендації, розміщені в онлайн-додатку.

Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії

Рекомендація 1

У загальній популяції хворих віком ≥ 60 років медикаментозне лікування з метою зниження АТ

слід розпочинати в тих випадках, коли показник систолічного артеріального тиску (САТ) становить ≥ 150 мм рт.ст. або показник діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становить ≥ 90 мм рт.ст., при цьому терапевтичною метою є досягнення рівня САТ < 150 мм рт.ст. і досягнення рівня ДАТ < 90 мм рт.ст. (рекомендація має високий (сильний) рівень доказовості — клас А).

Наслідок (доповнення) рекомендації

У загальній популяції хворих віком ≥ 60 років у випадках, коли в результаті медикаментозного лікування високого АТ досягнуто більш низький рівень САТ (наприклад, < 140 мм рт.ст.) і лікування добре переноситься, не пов'язане з несприятливими наслідками для здоров'я або для якості життя, необхідності в корекції лікування немає (думка експертів — клас Е).

Рекомендація 2

У загальній популяції хворих віком молодше 60 років медикаментозне лікування з метою зниження АТ слід розпочинати у тих випадках, коли рівень ДАТ становить 90 мм рт.ст. і вище, при цьому терапевтичною метою є досягнення рівня ДАТ, нижчого за 90 мм рт.ст. (для осіб віком від 30 до 59 років рекомендація має високий рівень доказовості — клас А; для осіб віком від 18 до 29 років рекомендація є переконанням експертів — клас Е).

Таблиця 5. Стратегії дозування антигіпертензивних препаратів

Стратегія	Опис	Коментарі
А	Почати один препарат, титрувати до максимальної дози, потім додати другий препарат	Якщо цільового рівня АТ не вдається досягнути за допомогою початкового препарату, для досягнення цільового АТ слід його титрувати до максимальної рекомендованої дози. Якщо цільового рівня АТ не вдається досягнути за допомогою першого препарату, незважаючи на титрування його до максимальної рекомендованої дози, для досягнення цільового АТ слід додати другий препарат зі списку (тіазидоподібний діуретик, БКК, ІАПФ або БРА) і титрувати його до максимальної рекомендованої дози. Якщо цільового рівня АТ не вдається досягнути за допомогою двох препаратів, для досягнення цільового АТ слід додати третій препарат зі списку (тіазидоподібний діуретик, БКК, ІАПФ або БРА), уникаючи комбінції ІАПФ та БРА, та титрувати його до максимальної рекомендованої дози.
В	Почати один препарат, потім до досягнення максимальної дози першого препарату додати другий препарат	Почати з одного препарату, потім до досягнення максимальної рекомендованої дози початкового препарату додати другий препарат, потім титрувати обидва препарати до максимальних рекомендованих доз для досягнення цільового АТ. Якщо цільовий рівень АТ не вдається досягнути за допомогою двох препаратів, для досягнення цільового АТ слід додати третій препарат зі списку (тіазидоподібний діуретик, БКК, ІАПФ або БРА), уникаючи комбінції ІАПФ та БРА, та титрувати його до максимальної рекомендованої дози.
С	Почати з 2 препаратів одночасно: або як 2 окремих препарати, або у вигляді комбінованого препарату в складі однієї таблетки	Почати лікування з 2 препаратів одночасно (як 2 окремих препарати або у вигляді комбінованого препарату в складі однієї таблетки). Деякі члени робочої групи рекомендують починати терапію з ≥ 2 препаратів, коли САТ > 160 мм рт.ст. та/або ДАТ > 100 мм рт.ст. або якщо САТ перевищує цільовий рівень більше ніж на 20 мм рт.ст. та/або ДАТ більше ніж на 10 мм рт.ст. Якщо цільового рівня АТ не вдається досягнути за допомогою двох препаратів, для досягнення цільового АТ слід додати третій препарат зі списку (тіазидоподібний діуретик, БКК, ІАПФ або БРА), уникаючи комбінції ІАПФ та БРА, та титрувати його до максимальної рекомендованої дози

Примітки: ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; АТ — артеріальний тиск; БКК — блокатор кальцієвих каналів; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск.

Рекомендація 3

У загальній популяції хворих віком < 60 років медикаментозне лікування з метою зниження АТ слід розпочинати в тих випадках, коли рівень САТ становить ≥ 140 мм рт.ст., при цьому терапевтичною

метою є досягнення рівня САТ < 140 мм рт.ст. (думка експертів — клас E).

Рекомендація 4

У популяції хворих віком ≥ 18 років із хронічною хворобою нирок (ХХН) медикаментозне лікування

Таблиця 6. Порівняння рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії у дорослих (цільового АТ та початку медикаментозної терапії)

Рекомендації	Популяція	Цільовий АТ, мм рт.ст.	Варіанти початкової медикаментозної терапії
Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії 2014 р.	Загальна ≥ 60 років	< 150/90	Популяція неафроамериканського походження: тіазидоподібний діуретик, ІАПФ, БРА або БКК
	Загальна ≥ 60 років	< 140/90	Популяція афроамериканського походження: тіазидоподібний діуретик або БКК
	Цукровий діабет	< 140/90	Тіазидоподібний діуретик, ІАПФ, БРА або БКК
	ХХН	< 140/90	ІАПФ або БРА
Рекомендації ESH/ESC 2013 [37]	Загальна непохилого віку	< 140/90	β-блокатор, діуретик, БКК, ІАПФ або БРА
	Загальна похилого віку < 80 років	< 150/90	
	Загальна ≥ 80 років	< 150/90	
	Цукровий діабет	< 140/85	ІАПФ або БРА
	ХХН без протеїнурії	< 140/90	ІАПФ або БРА
	ХХН + протеїнурія	< 130/90	
СНЕР 2013 [38]	Загальна < 80 років	< 140/90	Тіазидний діуретик, β-блокатор (вік < 60 років), ІАПФ (популяція неафроамериканського походження) або БРА
	Загальна ≥ 80 років	< 150/90	
	Цукровий діабет	< 130/80	ІАПФ або БРА при додатковому серцево-судинному ризику ІАПФ, БРА, тіазидний діуретик або ДГПБКК при відсутності додаткового серцево-судинного ризику
	ХХН	< 140/90	ІАПФ або БРА
ADA 2013 [39]	Цукровий діабет	< 140/80	ІАПФ або БРА
KDIGO 2012 [40]	ХХН без протеїнурії	≤ 140/90	ІАПФ або БРА
	ХХН + протеїнурія	≤ 130/80	
NICE 2011 [41]	Загальна < 80 років	< 140/90	< 55 років: ІАПФ або БРА
	Загальна ≥ 80 років	< 150/90	≥ 55 років або популяція афроамериканського походження: БКК
ISHIB 2010 [42]	Популяція афроамериканського походження, низький ризик	< 135/85	Діуретик або БКК
	Ураження органів-мішеней або наявність серцево-судинного ризику	< 130/80	

Примітки: ADA — American Diabetes Association, Американська асоціація з лікування цукрового діабету; ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; БКК — блокатор кальцієвих каналів; СНЕР — Canadian Hypertension Education Program, Канадська освітня програма з артеріальної гіпертензії; ХХН — хронічна хвороба нирок; ДГПБКК — дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів; ESC — European Society of Cardiology, Європейське товариство кардіологів; ESH — European Society of Hypertension, Європейське товариство гіпертензії; SHIB — International Society for Hypertension in Blacks; Міжнародна асоціація з лікування артеріальної гіпертензії у осіб афроамериканського походження; JNC — Joint National Committee, Національний об'єднаний комітет; KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcome, Ниркові захворювання: покращення загальних наслідків; NICE — National Institute for Health and Clinical Excellence, Національний інститут здоров'я та удосконалення стандартів медичної допомоги.

з метою зниження АТ слід розпочинати у випадках, коли рівень САТ становить ≥ 140 мм рт.ст. або рівень ДАТ становить ≥ 90 мм рт.ст., при цьому терапевтичною метою є досягнення рівня САТ < 140 мм рт.ст. і досягнення рівня ДАТ < 90 мм рт.ст. (думка експертів — клас E).

Рекомендація 5

У популяції пацієнтів віком ≥ 18 років, хворих на цукровий діабет, медикаментозне лікування з метою зниження АТ слід розпочинати у випадках, коли рівень САТ становить ≥ 140 мм рт.ст. або рівень ДАТ становить ≥ 90 мм рт.ст., при цьому тера-

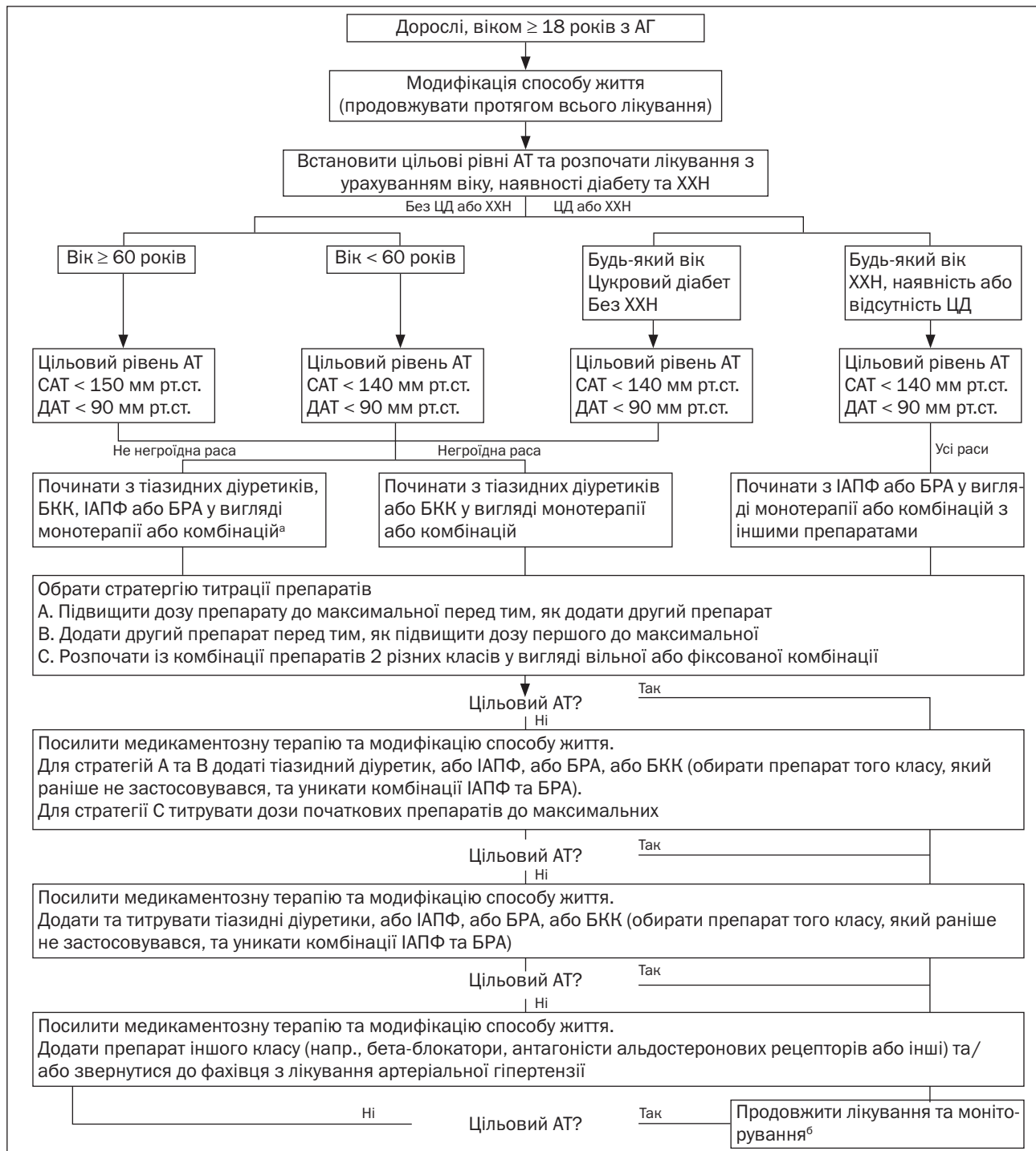


Рисунок 1. 2014 — алгоритм лікування артеріальної гіпертензії

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину; БКК — блокатор кальцієвих каналів. ^a ІАПФ і БРА не повинні використовуватися в комбінації.

⁶ Якщо не вдається підтримувати цільовий показник АТ, за необхідності почніть алгоритм з місця, що вважаєте за необхідне, виходячи з індивідуального терапевтичного плану.

певтичною метою є досягнення рівня САТ < 140 мм рт.ст. і досягнення рівня ДАТ < 90 мм рт.ст. (думка експертів — клас Е).

Рекомендація 6

У загальній популяції пацієнтів неафроамериканського походження, включаючи хворих на цукровий діабет, антигіпертензивну терапію слід розпочинати з призначення тiazидоподібних діуретиків, блокаторів кальцієвих каналів (БКК), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) (рекомендація середнього рівня доказовості — клас В).

Рекомендація 7

У загальній популяції пацієнтів афроамериканського походження, включаючи осіб, хворих на цукровий діабет, антигіпертензивну терапію слід розпочинати з призначення тiazидоподібних діуретиків або БКК (для загальної популяції хворих афроамериканського походження рекомендація має середній рівень доказовості — клас В; для хворих на цукровий діабет рекомендація має (слабий) низький рівень доказовості — клас С).

Рекомендація 8

Для популяції пацієнтів віком ≥ 18 років із ХХН, антигіпертензивну терапію слід розпочинати (або доповнювати) ІАПФ або БРА з метою зниження ризику розвитку ниркових ускладнень. Це стосується всіх пацієнтів із ХХН та АГ незалежно від расової належності та наявності цукрового діабету (рекомендація середнього рівня доказовості — клас В).

Рекомендація 9

Основною метою лікування АГ є досягнення і підтримка цільового рівня АТ. Якщо цільового рівня АТ не вдалося досягнути протягом одного місяця лікування, слід підвищити дозу обраного для первинної терапії препарату або додатково призначити другий препарат одного з класів, перерахованих у рекомендації 6 (tiazидоподібні діуретики, БКК, ІАПФ або БРА). Лікар повинен продовжувати оцінку АТ і коригувати схему лікування до досягнення цільового рівня АТ. За умови, що цільового рівня АТ не вдалося досягнути за допомогою двох препаратів, слід додатково призначити та титрувати третій препарат із запропонованого списку. Не слід одночасно призначати ІАПФ та БРА одному й тому ж пацієнту. Якщо за допомогою препаратів, вказаних в рекомендації 6, через протипоказання або необхідність призначення більш ніж 3 препаратів не вдалося досягнути цільового рівня АТ, допускається призначення антигіпертензивних препаратів інших класів. Для пацієнтів, у яких не вдається досягнути цільового рівня АТ за допомогою вищевказаної тактики лікування або з метою визначення стратегії допомоги пацієнтам зі складними випадками захворювання, яким необхідні додаткові клінічні консультації, показано направлення до фахівця з лікування АГ (думка експертів — клас Е).

Список літератури

1. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al.; The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet*. 1997; 350 (9080): 757-764.
2. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *N. Engl. J. Med*. 2008; 358 (18): 1887-1898.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA*. 1991; 265 (24): 3255-3264.
4. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>. Accessed November 4, 2013.
5. Hsu C.C., Sandford B.A. The Delphi technique: making sense of consensus // *Pract. Assess. Res Eval*. 2007; 12 (10). <http://pareonline.net/pdf/v12n10.pdf>. Accessed October 28, 2013.
6. Institute of Medicine. Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Washington, DC: National Academies Press; 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-systematic-Reviews.aspx>. Accessed November 6, 2013.
7. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. 2010; 362 (17): 1575-1585.
8. Benavente O.R., Coffey C.S., Conwit R., et al.; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial // *Lancet*. 2013; 382 (9891): 507-515.
9. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS) // *Hypertens. Res*. 2008; 31 (12): 2115-2127.
10. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study // *Hypertension*. 2010; 56 (2): 196-202.
11. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F., et al.; Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial // *Lancet*. 2009; 374 (9689): 525-533.
12. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. 2003; 289 (19): 2560-2572.
13. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I: reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension // *JAMA*. 1979; 242 (23): 2562-2571.
14. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program, III: reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure // *JAMA*. 1982; 247 (5): 633-638.
15. Hypertension — Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence // *JAMA*. 1974; 229 (4): 409-418.
16. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1985; 291 (6488): 97-104.
17. Report by the Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension // *Lancet*. 1980; 1 (8181): 1261-1267.
18. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // *JAMA*. 1970; 213 (7): 1143-1152.
19. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose as-

pirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet*. 1998; 351 (9118): 1755-1762.

20. Ruggenenti P., Perna A., Loriga G., et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 365 (9463): 939-946.

21. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T., et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *JAMA*. 2002; 288 (19): 2421-2431.

22. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease // *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (13): 877-884.

23. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A., et al.; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension // *JAMA*. 1996; 276 (23): 1886-1892.

24. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H., et al.; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (9): 677-684.

25. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38 // *BMJ*. 1998; 317 (7160): 703-713.

26. Patel A., Mac Mahon S., Chalmers J., et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007; 370 (9590): 829-840.

27. The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH) // *J. Hypertens.* 1985; 3 (4): 379-392.

28. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359 (9311): 995-1003.

29. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Hypertension*. 2003; 42 (3): 239-246.

30. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J., et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (15): 1547-1559.

31. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*. 2002; 288 (23): 2981-2997.

32. Leenen F.H., Nwachuku C.E., Black H.R., et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

Collaborative Research Group. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *Hypertension*. 2006; 48 (3): 374-384.

33. Wright J.T. Jr, Harris-Haywood S., Pressel S., et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (2): 207-217.

34. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (12): 851-860.

35. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (12): 861-869.

36. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329 (20): 1456-1462.

37. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2013; 34 (28): 2159-2219.

38. Hypertension without compelling indications: 2013 CHEP recommendations. Hypertension Canada website. <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>. Accessed October 30, 2013.

39. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2013 // *Diabetes Care*. 2013; 36 (suppl 1): S11-S66.

40. Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (5): 337-414.

41. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127>. Accessed October 30, 2013.

42. Flack J.M., Sica D.A., Bakris G., et al.; International Society on Hypertension in Blacks. Management of high blood pressure in Blacks: an update of the International Society on Hypertension in Blacks consensus statement // *Hypertension*. 2010; 56 (5): 780-800.

43. Gibbons G.H., Harold J.G., Jessup M., Robertson R.M., Oetgen W.J. The next steps in developing clinical practice guidelines for prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (15): 1399-1400.

44. Gibbons G.H., Shurin S.B., Mensah G.A., Lauer M.S. Refocusing the agenda on cardiovascular guidelines: an announcement from the National Heart, Lung, and Blood Institute // *Circulation*. 2013; 128 (15): 1713-1715.

45. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D., et al. AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation*. 2013. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.

ОТРИМАНО 29.01.14 □

KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE (Summary of Recommendation Statements)

Kidney International Suppl. — November 2013. — Vol. 3, issue 3. <http://www.kidney-international.org>

КЛІНІЧНА ПРАКТИЧНА НАСТАНОВА KDIGO ІЗ ВЕДЕННЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ ПРИ ХХН (резюме рекомендацій)

KDIGO Board Members

Garabed Eknoyan, MD
Norbert Lameire, MD, PhD
Founding KDIGO Co-Chairs
Kai-Uwe Eckardt, MD
Immediate Past Co-Chair
Bertram L. Kasiske, MD
KDIGO Co-Chair
David C. Wheeler, MD, FRCP

KDIGO Co-Chair

Omar I. Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P. Andreoli, MD
Gavin J. Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C. Cattran, MD, FRCPC
Allan J. Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD
Adrian Covic, MD, PhD
Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin. Epi.), DCH, FRACP, PhD
Angel L.M. de Francisco, MD
Paul E. de Jong, MD, PhD
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD
Mohammed Benganem Gharbi, MD
Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC

David Harris, MD
Lai Seong Hooi, MD
Enyu Imai, MD, PhD
Lesley A. Inker, MD, MS, FRCP
Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K. Kuhlmann, MD
Nathan W. Levin, MD, FACP
Philip K.-T. Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD
Pablo Massari, MD
Peter A. McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C. Riella, MD
Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP
Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD
Robert Schrier, MD
Justin Silver, MD, PhD
Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC
Yusuke Tsukamoto, MD
Theodor Vogels, MSW
Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Christoph Wanner, MD
Elena Zakharova, MD, PhD
NKF-KDIGO Guideline Development Staff
Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities
Michael Cheung, MA, Guideline Development Director
Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

Chapter 1. Assessment of lipid status in adults with CKD

1.1. In adults with newly identified CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation), we recommend evaluation with a lipid profile (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) (1C).

1.2. In adults with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation), follow-up

Глава 1. Оцінка стану ліпідів у дорослих із ХХН

1.1. У дорослих з уперше виявленою ХХН (у тому числі в тих, які лікувалися хронічним діалізом або з трансплантованою ниркою) ми рекомендуємо оцінку ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) (1С).

1.2. У дорослих із ХХН (у тому числі в тих, які лікувалися хронічним діалізом або з трансплантованою

measurement of lipid levels is not required for the majority of patients (not graded).

Chapter 2. Pharmacological cholesterol-lowering treatment in adults

2.1.1. In adults aged ≥ 50 years with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a-G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination (1A).

2.1.2. In adults aged ≥ 50 years with CKD and eGFR < 60 ml/min/1.73m² (GFR categories G1-G2) we recommend treatment with a statin (1B).

2.2. In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A):

- known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization);
- diabetes mellitus;
- prior ischemic stroke;
- estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction $> 10\%$.

2.3.1. In adults with dialysis-dependent CKD, we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated (2A).

2.3.2. In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued (2C).

2.4. In adult kidney transplant recipients, we suggest treatment with a statin (2B).

Chapter 3. Assessment of lipid status in children with CKD

3.1. In children with newly identified CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation), we recommend evaluation with a lipid profile (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) (1C).

3.2. In children with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation), we suggest annual follow-up measurement of fasting lipid levels (Not Graded).

Chapter 4. Pharmacological cholesterol-lowering treatment in children

4.1. In children less than 18 years of age with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation), we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated (2C).

Chapter 5. Triglyceride-lowering treatment in adults

5.1. In adults with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation) and hypertriglyceridemia, we suggest that therapeutic lifestyle changes be advised (2D).

ниркою), подальше вимірювання рівнів ліпідів не обов'язкове для більшості пацієнтів (не оцінюється).

Глава 2. Фармакологічне лікування для зниження рівня холестерину в дорослих

2.1.1. У дорослих віком ≥ 50 років із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які не лікувалися хронічним діалізом або не отримали нирковий трансплантат (ШКФ категорії G3a-G5), ми рекомендуємо лікування статином або комбінацією статин/езетиміб (1A).

2.1.2. У дорослих віком ≥ 50 років із ХХН і рШКФ < 60 мл/хв/1,73м² (ШКФ категорій G1-G2) ми рекомендуємо лікування статином (1B).

2.2. У дорослих віком 18–49 років із ХХН, які не отримували хронічного діалізу або трансплантацію нирки, ми пропонуємо лікування статином в осіб з однією або декількома з таких ознак (2a):

- відома ішемічна хвороба (інфаркт міокарда або коронарна реваскуляризація);
- цукровий діабет;
- перенесений ішемічний інсульт;
- очікувана 10-річна імовірність коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 10\%$.

2.3.1. У дорослих із діаліз-залежною ХХН ми пропонуємо починати терапію статином або комбінацією статин/езетиміб (2A).

2.3.2. Пацієнтам, які вже отримують статини або комбінацію статин/езетиміб на час початку діалізу, ми пропонуємо продовжувати приймати ці препарати, як і раніше (2C).

2.4. У дорослих реципієнтів ниркового трансплантата ми пропонуємо лікування статином (2B).

Глава 3. Оцінка ліпідного статусу в дітей із ХХН

3.1. У дітей із вперше встановленою ХХН (у тому числі лікованих хронічним діалізом або трансплантацією нирки) ми рекомендуємо оцінку ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) (1C).

3.2. У дітей із ХХН (у тому числі в пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію нирки) ми пропонуємо щорічне вимірювання рівнів ліпідів натше (не оцінено).

Глава 4. Фармакологічне лікування для зниження рівня холестерину в дітей

4.1. У дітей віком до 18 років із ХХН (у тому числі в пацієнтів, лікованих хронічним діалізом або трансплантацією нирки) ми пропонуємо не починати лікування статинами або комбінацією статин/езетиміб (2C).

Глава 5. Тригліцеридзнижуваче лікування в дорослих

5.1. У дорослих із ХХН (у тому числі в пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію

Chapter 6. Triglyceride-lowering treatment in children

6.1. In children with CKD (including those treated with chronic dialysis or kidney transplantation) and hypertriglyceridemia, we suggest that therapeutic lifestyle changes be advised (2D).

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*, Suppl. 2013; 3: 259-305.

нирки) і гіпертригліцеридемією ми пропонуємо застосовувати терапевтичні зміни способу життя (2D).

Глава 6. Тригліцеридзнижуваче лікування в дітей

6.1. У дітей із ХХН (у тому числі в пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію нирки) і гіпертригліцеридемією ми пропонуємо застосовувати терапевтичні зміни способу життя (2D).

Переклад підготовлено групою авторів у складі: акад. НАМН України проф. Пиріг Л.А., проф. Іванов Д.Д., ас. Іванова М.Д.

Цитування перекладу: Клінічна практична настанова KDIGO (2013) із ведення дисліпідемії при ХХН (резюме рекомендацій) // *Почки.* — 2014. — № 1 (7). — С.

				Категорії персистуючої альбумінурії.		
				Характеристика і рівні		
				A1	A2	A3
				Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Виразено підвищена
				< 30 мг/г	30–300 мг/г	> 300 мг/г
				< 3 мг/ммоль	3–30 мг/ммоль	> 30 мг/ммоль
Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м ²). Опис і діапазон	G1	Нормальна і висока	≥ 90			
	G2	Незначно знижена	60–89			
	G3a	Незначно або помірно знижена	45–59			
	G3b	Помірно або виразено знижена	30–44			
	G4	Виразено знижена	15–29			
	G5	Ниркова недостатність	< 15			

Переклад згідно з Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* — 2013. — Suppl. 3. — 1-150.

Рисунок 1. Прогноз ХХН за рівнем ШКФ і категорії альбумінурії: KDIGO 2012

КАНДЕСАР

кандесартану цилексетил



Відповідає вимогам
ефективності зниження
АТ¹

Поступове досягнення
та стійке збереження
антигіпертензивної дії¹

Органопротекторні
властивості, зумовлені
модуляцією активності
RAS¹

Лікування артеріальної гіпертензії

та серцевої недостатності²

¹ Жарінов О.Й. Сучасне клінічне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II // Медицина світу, № 9/2003.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників і призначена виключно для дипломованих спеціалістів медичної сфери, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Склад:** діюча речовина: candesartan; 1 таблетка містить кандесартану цилексетилу 4 мг, або 8 мг, або 16 мг. **Показання:** артеріальна гіпертензія у дорослих. Серцева недостатність та порушення систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$) у дорослих, як додаткова терапія до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або у випадку непереносимості інгібіторів АПФ. **Побічні реакції:** інфекції дихальних шляхів, кашель, нейтропенія та агранулоцитоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, запаморочення/вертиго, головний біль, нудота, підвищена активність печінкових ферментів, порушення функції печінки або гепатит, ангіоневротичний набряк, ангіоедем, кропив'янка, свербіж, біль у спині, артралгія, міалгія, порушення функції нирок, у тому числі ниркова недостатність у схильних до неї пацієнтів. **Протипоказання:** гіперчутливість до кандесартану цилексетилу або до будь-якої зі складових препарату. Також порушення функції печінки та/або жовстаза. Інформація подана скорочено. **Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування даного лікарського засобу.** РП, UA/6363/01/01, UA/6363/01/02, UA/6363/01/03 від 23.05.2012

² Інструкція з медичного застосування препарату Кандесар.

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua
Представництво м. Київ,
тел. (044) 371-77-24

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
Киевская городская больница № 18
ИВАНОВ Д.Д.
НМАПО им. П.А. Шупика, г. Киев

КАНДЕСАРТАН В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Согласно современным рекомендациям JNC 8, ESC/ESH, 2013, KDIGO, 2012, препаратами выбора в лечении артериальной гипертензии при хронической болезни почек (ХБП), ХБП в сочетании с диабетом с артериальной гипертензией и без нее, а также у лиц с артериальной гипертензией до 55 лет (NICE, 2012) являются классы лекарственных средств, не только снижающих сосудистый тонус, но и предотвращающих поражение почек и других органов за счет вазодилатации микроциркуляторного русла. Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Ангиотензин II, будучи одним из самых сильных вазоконстрикторов, вызывает также множество других нежелательных эффектов, таких как задержка натрия и воды в организме, активация фибропластических процессов, активация симпатoadреналовой системы, повышение степени гипертрофии миокарда и мышечного слоя стенок сосудов и др. [1].

Вазодилатирующий эффект упомянутых групп препаратов препятствует развитию артериосклеротического нефросклероза, предотвращая развитие гиалиноза сосудов. Кроме того, в отличие от других антигипертензивных препаратов, ингибиторы АПФ и БРА оказывают прямое нефропротекторное действие благодаря нивелированию неблагоприятного эффекта ангиотензина II на паренхиму почек, снижению внутритубулопочечной гипертензии и торможению тубулоинтерстициального фиброза.

Наличие этих свойств у препаратов данного класса позволило включить их в комплексное лечение различных почечных заболеваний, особенно ассоциированных с артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом. Согласно рекомендациям Best Practice от 21.10.2013, обе группы препаратов обязательно входят в лечение диабетической нефропатии [2].

При практической идентичности этих классов препаратов в клинической практике блокаторы рецепторов к ангиотензину II, однако, имеют ряд преимуществ перед ингибиторами АПФ ввиду их специфичности (в практике используются селективные антагонисты рецепторов типа 1), отсутствия побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ, таких как появление сухого

кашля и развитие ангионевротического отека вследствие повышения уровня брадикинина [3]. Кроме того, они нередко обладают более выраженным антигипертензивным эффектом, так как при применении ингибиторов АПФ ангиотензин II может образовываться под влиянием других ферментов [4], тогда как блокада специфических для него рецепторов типа 1 сводит к минимуму его влияние на сосудистый тонус. Уровень ангиотензина II при применении БРА типа 1 повышается, увеличивая его связывание с рецепторами типа 2, активация которых оказывает благоприятный эффект на процессы клеточной пролиферации, в частности на контроль апоптоза [1].

Таким образом, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, обладая всеми преимуществами данного класса препаратов, в частности эффективным нефропротекторным действием, и не имея недостатков в виде немногочисленных побочных эффектов ингибиторов АПФ, являются наиболее приемлемым выбором в терапии патологии почек.

Что касается выбора приоритетного представителя из группы БРА, то на эту тему существует множество исследований и клинических испытаний. Проанализировав большинство из них, можно прийти к выводу, что на данный момент одним из лучших вариантов для лечения и профилактики почечной патологии, сочетанной с сахарным диабетом и/или артериальной гипертензией, является ирбесартан или кандесартан.

Кандесартан обладает наибольшей аффинностью к рецепторам ангиотензина II 1-го типа, следовательно, наиболее выраженным терапевтическим эффектом. Кандесартан медленно диссоциирует из связи с рецепторами, не вытесняется ангиотензином II, так как связывание с рецепторами неконкурентное (необратимое). Он также превосходит все другие БРА по своей способности вытеснять ангиотензин II из уже образовавшейся связи. По своему антигипертензивному действию он не уступает другим препаратам этой же группы, а при увеличенной дозировке превосходит их, в особенности по влиянию на общее периферическое сосудистое сопротивление. В 2009

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

году были опубликованы данные сравнительного анализа эффективности кандесартана и лозартана, в котором использовались показатели Шведского регистра. В исследовании анализировались данные о 14 100 пациентах из 72 центров первичной медицинской помощи в Швеции в период с 1999 по 2007 год. Отобранные пациенты с артериальной гипертензией принимали лозартан либо кандесартан. При оценке результатов никакой разницы в эффективности антигипертензивного действия лозартана и кандесартана не было выявлено. Однако при оценке скорректированного отношения риска для всех сердечно-сосудистых осложнений последний был ниже в группе кандесартана (0,86; 95% ДИ 0,77–0,96; $p < 0,0062$): сердечной недостаточности — 0,64; 95% ДИ 0,50–0,82; $p < 0,0004$; нарушений сердечного ритма — 0,80; 95% ДИ 0,65–0,92; $p = 0,0330$; и заболеваний периферических сосудов — 0,61; 95% ДИ 0,41–0,91; $p < 0,0140$. Ввиду отсутствия различий в антигипертензивном эффекте авторы предположили, что снижение риска и различные клинические данные могут объясняться фармакологическими свойствами препаратов [5].

Представляют несомненный интерес данные метаанализа Z. Zheng et al. по сравнению антигипертензивного действия кандесартана и лозартана. Анализ включал 12 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали 3644 пациента. Результаты показали, что антигипертензивная эффективность кандесартана была выше, чем лозартана: снижение АД в среднем на 2,97 мм рт.ст. (95% ДИ –4,18 ... –1,77; $p < 0,001$) и 1,76 мм рт.ст. (95% ДИ –2,57 ... –0,96; $p < 0,001$) соответственно. У кандесартана также чаще наблюдался благоприятный терапевтический эффект по сравнению с лозартаном: коэффициент относительного риска 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18; $p < 0,01$) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,50; $p = 0,008$) соответственно. Частота появления неблагоприятных эффектов в целом у обоих препаратов не отличалась. Частота более серьезных побочных эффектов в группе с кандесартаном была ниже: коэффициент относительного риска 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92; $p = 0,03$) [6].

Однако наиболее убедительным аргументом в пользу кандесартана является то, что увеличение его дозы, которая прямо пропорциональна его нефропротекторному действию, не вызывает неблагоприятных эффектов. Это свойство препарата позволяет варьировать его дозировку в достаточно широком диапазоне (от стандартных 8–16 до 128 мг/сут) в зависимости от желаемого результата и конкретных клинических данных (например, уровня альбуминурии).

Более детально зависимость нефропротекторных свойств кандесартана от его дозы представлена в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании Rossing et al., в котором пациенты с артериальной гипертензией, сахар-

ным диабетом II типа и почечной недостаточностью последовательно принимали кандесартан в дозе 8, 16 и 32 мг/сут при предварительной отмене всех других антигипертензивных препаратов, кроме петлевых диуретиков. В итоге степень альбуминурии снизилась в среднем на 33 % (95% ДИ 21–43) при дозе 8 мг/сут, 59 % (95% ДИ 52–65) при дозе 16 мг/сут и на 52 % (95% ДИ 44–59) — при дозе в 32 мг/сут [7].

В другом исследовании проводилось сравнение дозозависимого нефропротекторного эффекта кандесартана у пациентов с почечной недостаточностью и его антигипертензивного действия при более высоких дозах препарата, таких как 64 и 32 мг/сут, на протяжении 12 недель, которое показало, что увеличение дозы кандесартана приводит к выраженному снижению степени протеинурии (на 29 % при дозе 64 мг/сут по сравнению с дозой 32 мг/сут [8]).

Для изучения дозировок было проведено еще одно исследование, по результатам которого удалось установить, что кандесартан можно применять даже в сверхвысоких дозах (128 мг/сут) и при этом удается достичь снижения протеинурии на 33 % по сравнению со стандартной дозой 16 мг/сут. Авторы этого исследования отобрали 269 пациентов с персистирующей протеинурией, несмотря на предшествующий 7-недельный курс лечения кандесартаном в дозе, не превышающей 16 мг/сут. На протяжении последующих 30 недель пациенты принимали кандесартан в дозах 16, 64 и 128 мг/сут. Изначально уровень креатинина составлял 130 мкмоль/л, протеинурия — 2,66 г/сут. При этом у большинства (53,9 %) пациентов наблюдалась диабетическая нефропатия. При дозе 128 мг/сут уровень протеинурии снизился на 33,05 % (95% ДИ 17,44–45,70; $p < 0,0001$) больше, чем при дозе 16 мг/сут. У некоторых пациентов было отмечено повышение уровня калия в крови, однако усиления других неблагоприятных эффектов с повышением дозы не наблюдалось. Результаты этого исследования показывают, что протеинурию, которая персистирует при приеме стандартных доз кандесартана, можно преодолеть путем повышения дозы даже до супервысоких значений, не опасаясь каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов [9].

Оба этих исследования показали, что повышение дозы кандесартана эффективно снижает уровень протеинурии и при этом не оказывает неблагоприятного эффекта на уровень системного артериального давления и хорошо переносится пациентами [8, 9].

Наличие и выраженность у кандесартана нефропротекторного действия хорошо показаны в исследовании Okura et al. на примере двух групп пациентов с диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией, которые изначально принимали только кандесартан в дозе 8 мг/сут. Спустя 12

недель одной группе продолжили монотерапию кандесартаном, но уже в дозе 12 мг/сут, а другой назначили комбинацию 8 мг/сут кандесартана и 2,5 мг/сут блокатора кальциевых каналов амлодипина. Через 12 недель в обеих группах степень альбуминурии снизилась, однако в группе монотерапии повышенной дозой кандесартана снижение было значительно больше ($-40 \pm 14\%$ против $-9 \pm 38\%$ соответственно; $p < 0,0001$). Что касается влияния на уровень артериальной гипертензии, то не было отмечено значительного отличия между двумя группами [10].

Также нельзя оставить без внимания несомненную пользу кандесартана в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Результатом крупномасштабной программы CHARM (The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), которая предусматривала наблюдение за 7601 пациентом с хронической сердечной недостаточностью в течение более 37 месяцев, стало доказательство того, что прием кандесартана достоверно снижает общую смертность по сравнению с плацебо [11].

Интересными оказались результаты исследований, рассматривающих метаболический эффект препарата, учитывая возможную актуальность полученных данных для пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом.

Перспективное рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование ALPINE (Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation Study, 2003) было проведено с целью сравнения долговременного эффекта антигипертензивной терапии с использованием комбинации низких доз диуретика гидрохлортиазида с бета-блокаторами (атенолол), или БРА II (кандесартан), или блокаторами кальциевых каналов (фелодипин). В исследовании было задействовано 392 пациента (средний возраст 55 лет, 48 % мужчин) с нелеченной ранее артериальной гипертензией.

Кроме изучения уровней артериального давления, в задачу исследования входило сравнение влияния терапии на метаболизм глюкозы и липопротеинов. По результатам, оба режима терапии оказали хороший антигипертензивный эффект. Но уровни инсулина и глюкозы в крови оказались повышены в группе гидрохлортиазида, в то время как в группе кандесартана они остались неизменными. По окончании исследования сахарный диабет был диагностирован у 4,1 % исследуемых в группе гидрохлортиазида (9 пациентов) и у 0,5 % в группе кандесартана (1 пациент) ($p = 0,030$). Уровень триглицеридов также был более значительно повышен в группе гидрохлортиазида по сравнению с группой кандесартана. Уровень липопротеидов высокой плотности имел более значительное понижение в группе гидрохлортиазида по сравнению с группой кандесартана.

Метаболический синдром спустя год после начала исследования обнаружили у 5 пациентов из группы кандесартана и у 18 пациентов из группы гидрохлортиазида ($p = 0,007$). Из этого возможно заключить, что наиболее выгодной комбинацией препаратов с точки зрения метаболического профиля будет комбинация диуретика с кандесартаном [12].

Рандомизированное контролируемое исследование двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с гипертензией, микроальбуминурией и инсулинонезависимым сахарным диабетом CALM (2000) сравнивает эффект от терапии кандесартаном и лизиноприлом, в комбинации и по отдельности. Результаты исследования через 12 недель показали схожие результаты в снижении диастолического артериального давления: 9,5 мм рт.ст. (от 7,7 до 11,2 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и 9,7 мм рт.ст. (от 7,9 до 11,5 мм рт.ст., $p < 0,001$) для кандесартана и лизиноприла соответственно; уровень соотношения альбумин/креатинин в моче составил 30 % (15–42 %; $p < 0,001$) и 46 % (35–56 %; $p < 0,001$) для кандесартана и лизиноприла соответственно. Следующие показатели были получены через 24 недели лечения, но наиболее выраженный эффект показала комбинация этих двух препаратов. Было сделано заключение, что единовременная доза кандесартана 16 мг/день имеет примерно такую же эффективность, как и лизиноприл 20 мг/день, в снижении артериального давления и микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Комбинация двух препаратов лучше переносилась и была более эффективна для снижения артериального давления [13].

Японское исследование CASE-J [14–16] сравнивало эффективность кандесартана и амлодипина в снижении уровня артериального давления, а также влияние их на метаболизм, сердечно-сосудистые явления и др. Кандесартан показал себя более выигрышно по сравнению с группой амлодипина при оценке частоты кардиоваскулярных событий: 15,5/1000 пациенто-лет в группе кандесартана и 16,3/1000 пациенто-лет в группе амлодипина (95% ДИ 0,77–1,18; $p = 0,650$). Частота возникновения впервые выявленного диабета также ниже в группе кандесартана — 9,5/1000 пациенто-лет против 13,3/1000 пациенто-лет в группе амлодипина, что отображает снижение риска выявления впервые диагностированного диабета на 29 % (95% ДИ 0,51–1,00; $p = 0,0495$).

В 2011 г. Т. Suzuki et al. исследовали возможность использования кандесартана в лечении и профилактике атеросклероза. В этом исследовании проводилась 64-срезовая компьютерная томография для оценки степени поражения сосудистой стенки. В течение двух лет исследовались две группы пациентов, в одной из которых применялся только аторвастатин, во второй — его комбинация с кандесартаном. Результаты показали,

что при монотерапии аторвастатином атеросклеротическое поражение спустя два года оказалось статистически большим, чем при комбинированной терапии с кандесартаном [17].

Zanchetti и Ruilope после анализа множества литературных данных и опубликованных результатов исследований сделали вывод о наиболее выраженном нефропротекторном действии препаратов группы БРА среди прочих гипотензивных средств [18].

И наконец, «Основанные на доказательствах рекомендации 2014 года по лечению высокого артериального давления у взрослых людей JNC 8» назвали лишь 5 БРА, доказательная база которых на сегодняшний день не вызывает сомнений, в том числе кандесартан с начальной дозой 4 мг и целевой 12–32 мг один раз в сутки [19].

Учитывая результаты вышеуказанных исследований, можно заключить, что, во-первых, кандесартан имеет выраженное нефропротекторное действие, не связанное с его антигипертензивными свойствами. Во-вторых, описанный эффект возрастает с повышением дозы. В-третьих, увеличение дозы не приводит к усилению или появлению новых неблагоприятных эффектов. И неудивительно, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II входят во все передовые рекомендации по лечению почечной патологии, сахарного диабета и артериальной гипертензии.

В итоге благодаря данному препарату лечащий врач получает возможность назначать минимальное количество необходимых лекарственных средств (так как препараты данной группы позволяют воздействовать сразу на несколько механизмов патогенеза таких патологических состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ХБП) и более свободно подбирать индивидуальную дозировку.

На сегодняшний день среди всех генериков кандесартана на украинском рынке выгодно выделяется **Кандесар** производства компании Ранбаху (действующее вещество кандесартана цилексетил), отвечающий всем требованиям.

Список литературы

1. Unger T., Culman J., Gohlke P. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection: pharmacological rationale and evidence // *J. Hypertens.* — 1998. — 16 (Suppl 7). — S3-9.
2. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/530.html>
3. Parmley W.W. Evolution of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension, heart failure, and vascular protection // *Am. J. Med.* — 1998. — 105 (Suppl 1A). — 27S-31S.
4. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: editorial review // *J. Hypertens.* — 1993. — 11. — 1155-9.
5. Kjeldsen S.E., Stalhammar J., Hasvold P. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // *Journal of Human Hypertension.* — 2010. — 24. — P. 263-273.
6. Zheng Z., Shi H., Jia J., Li D., Lin S. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension // *Journal of the Renin-Angioten-*

sin-Aldosterone System. — 2011. — Published online March 18, 1470320310391503.

7. Rossing K., Christensen P., Hansen B. et al. Optimal dose of candesartan for renoprotection in type 2 diabetic patients with nephropathy: a double-blind randomized cross-over study // *Diabetes Care.* — 2003. — 26. — 150-155.

8. Schmieder E., Klingbeil A., Fleischmann E. et al. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 3038-3045.

9. Burgess E., Muirhead N., de Cotret P. et al. Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009 April. — 20 (4). — 893-900.

10. Okura T., Kojima M., Machida H. Effects of up-titration of candesartan versus candesartan plus amlodipine on kidney function in type 2 diabetic patients with albuminuria // *Journal of Human Hypertension.* — 2012. — 26. — 214-21.

11. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program // *Am. Heart. J.* — 2006. — Vol. 151, № 5. — P. 985-991.

12. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P., Carlberg B., Svensson A., Samuelsson O. Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation Study // *J. Hypertens.* — 2003, Aug. — 21 (8). — 1563-74.

13. Carl Erik Mogensen, Steen Neldam, Ilkka Tikkanen, Shmuel Oren, Reuven Viskoper, Richard W. Watts, Mark E. Cooper. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *BMJ.* — 2000. — 321 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1440> (Published 9 December 2000).

14. Yasuno S., Ueshima K., Oba K., Fujimoto A., Hirata M., Ogihara T., Saruta T., Nakao K. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial // *Diabetes Care.* — 2010 May. — 33 (5). — 1122-7. doi: 10.2337/dc09-1447. Epub 2010 Feb 25.

15. Ogihara T., Ueshima K., Nakao K., Fukiyama K., Oba K., Yasuno S., Fujimoto A., Sato T., Matsuoka H., Saruta T. CASE-J Ex Study Group. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-J Ex) // *Hypertens. Res.* — 2011 Dec. — 34 (12). — 1295-301. doi: 10.1038/hr.2011.120. Epub 2011 Aug 11.

16. Fukui T., Rahman M., Hayashi K., Takeda K., Higaki J., Sato T., Fukushima M., Sakamoto J., Morita S., Ogihara T., Fukiyama K., Fujishima M., Saruta T. CASE-J Study Group. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods // *Hypertens. Res.* — 2003 Dec. — 26 (12). — 979-90.

17. Suzuki T., Nozawa T., Fujii N., Sobajima M., Ohori T., Shida T., Matsuki A., Kameyama T., Inoue H. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* — 2011 — 22. — P. 352-35.

18. Zanchetti A., Ruilope L.M. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? // *J. Hypertens.* — 2002 Nov. — 20 (11). — 2099-110.

19. Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артериального тиску в дорослих осіб. Звіт членів робочої групи, обраних до складу Восьмого національного об'єднаного комітету (Eighth Joint National Committee, JNC 8) // *Почки.* — 2014. — № 1. — С. 18-24.

Получено 05.02.14 □

Уважаемые коллеги, в этом номере, согласно пожеланиям читателей, мы несколько подробнее остановимся на лечении анемии при хронической болезни почек. Анализ последнего руководства KDIGO по диагностике и лечению анемии, акцент на альфа-эритропоэтин национального производителя и церулоглазмин, дополняющий лечение анемии, и, наконец, памятка для пациента с анемией помогут вам в лечебной практике.

Главный редактор Д. ИВАНОВ

ПРЕПАРАТЫ АЛЬФА-ЭРИТРОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Одним из наиболее частых и серьезных, ввиду своего системного характера, осложнений, которые встречаются у больных с почечной патологией, является анемия. Патогенез анемии в данном случае может быть различным, однако на первом месте по частоте стоит эритропоэтиндефицитная анемия, которая может наблюдаться у пациентов даже на стадии, когда манифестная хроническая почечная недостаточность (ХПН) еще не развилась, — на 1–2-й стадии хронической болезни почек (ХБП). Позднее, при прогрессировании поражения почек, к эритропоэтиндефицитному механизму присоединяется недостаток протеинов и витаминов, железодефицитный компонент.

Эритропоэтин (ЭПО) является гликопротеиновым гормоном. Он синтезируется главным образом расположенными на границе коркового и мозгового вещества почек интерстициальными фибробластами, примыкающими к эпителию проксимальных почечных канальцев. Ими продуцируется 85–95 % гормона. Остальные 5–15 % эритропоэтина вырабатываются гепатоцитами и фибробластоподобными клетками печени (Ito-клетки) [1, 2].

Физиологический эффект ЭПО осуществляется путем его воздействия на бурстобразующую единицу эритроцитов в процессе эритропоэза и дальнейшего стимулирующего влияния на пролиферацию и дифференцирование клеток-предшественников эритроцитов.

Кроме того, было обнаружено наличие рецепторов к ЭПО не только на клетках-участниках гемопоэза, но также в других тканях, например в эпикарде и перикарде [3], миокарде, миоцитах, нервной ткани [4]. Также ЭПО является стимулятором пролиферации эндотелиальных клеток, некоторых эмбриональных стволовых клеток [5–7].

Регуляция образования ЭПО контролируется в основном уровнем оксигенации крови, нервной и

гуморальная регуляция выработки эритропоэтина отсутствует [2].

В процессе онтогенеза образование эритропоэтина начинается в желточном мешке, затем основным источником становится печень и, наконец, почечные перитубулярные фибробласты, окончательно созревающие в среднем к 36-й неделе внутриутробного развития [8, 9].

По причине того, что почки являются практически эксклюзивным источником образования ЭПО в организме взрослого человека, их заболевания почти всегда сопровождаются анемией. По той же причине превалирующим фактором в патогенезе анемий у пациентов с ХПН является дефицит ЭПО.

По характеру течения эритропоэтиндефицитные анемии можно разделить на обратимые и необратимые. Морфологический субстрат первых состоит во временном снижении функции эритропоэтинсинтезирующих клеток, как, например, у больных с острым повреждением почек. Необратимый вариант наблюдается у пациентов с ХПН (3–5-я стадия ХБП) и у пациентов преклонного возраста, у которых к изменениям, вызванным патологическим состоянием, присоединяются инволютивные процессы [9].

В связи с этим применение эритропоэзстимулирующих агентов, таких как рекомбинантные эритропоэтины (РЭПО), практически всегда входит в курс лечения пациентов с ХБП.

РЭПО применяются различными курсами у пациентов с ХПН в зависимости от стадии ХБП, наличия аллотрансплантата, от того, проводится ли им перитонеальный или гемодиализ, с учетом сопутствующих заболеваний согласно рекомендациям KDIGO 2012. Последние, в частности, предлагают следующее:

— диагностировать анемию у пациентов с ХБП старше 15 лет в случае, если уровень гемоглобина < 130 г/л для мужчин и < 120 г/л для женщин;

— диагностировать анемию у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина < 110 г/л для детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, < 115 г/л для детей в возрасте от 5 до 12 лет и < 120 г/л у детей 12–15 лет.

Для клинической оценки анемии рекомендованы следующие тесты:

— общеклинический анализ крови, включающий концентрацию гемоглобина, содержание эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой и количество тромбоцитов;

— абсолютное количество эритроцитов;

— сывороточный уровень ферритина;

— сывороточное насыщение трансферрином (TSAT);

— сывороточное содержание витамина B_{12} и уровень фолиевой кислоты [10].

Если говорить о пользе препаратов РЭПО в контексте почечной патологии, то следует упомянуть прежде всего, что их применение позволяет остановить или замедлить прогрессирование почечной недостаточности, предупредить ряд осложнений, существенно продлить додиализную стадию и в целом улучшить качество жизни пациента. Кроме того, применение РЭПО во многих случаях позволяет избежать переливания крови и ее компонентов, а значит, множества связанных с этой процедурой осложнений. Также РЭПО оказывают протекторное действие на нейроны сетчатки, предупреждая их дегенерацию, что особо актуально при наличии сахарного диабета [11]. Еще одним преимуществом данной группы препаратов является возможность их самостоятельного подкожного введения пациентом (еще одним вариантом являются внутривенные инъекции, чаще всего проводимые в процессе гемодиализа).

Согласно последним рекомендациям KDIGO 2012 по лечению анемии [10] не рекомендуется использовать андрогены в качестве дополнительного метода лечения при назначении РЭПО (1B), а также витамины С, Е и пентоксифиллин. При этом обязательной является оценка статуса железа и его коррекция, что повышает эффективность использования РЭПО.

На тему влияния РЭПО на организм существует множество публикаций и клинических исследований, некоторые из них мы хотели бы рассмотреть подробнее.

В одном из исследований по изучению влияния РЭПО на качество жизни пациентов, пребывающих на гемодиализной терапии, были отобраны 118 человек в возрасте от 18 до 75 лет. Уровень гемоглобина у задействованных в исследовании пациентов составлял менее 90 г/л, при этом патогенез анемии был исключительно эритропоэтиндефицитный, также они не имели никаких серьезных сопутствующих заболеваний.

Участники были разделены на три группы: получавшие плацебо ($n = 40$), получавшие РЭПО с целевым уровнем гемоглобина 95–100 г/л ($n = 40$) и получавшие РЭПО с целевым уровнем гемоглобина

115–130 г/л ($n = 38$). Результаты показали значительное улучшение общего самочувствия в обеих группах с эритропоэтином по сравнению с группой, получавшей плацебо [12].

Огромный интерес вызывают исследования по использованию РЭПО не только при почечной патологии, но и при хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца, в частности при инфаркте миокарда, или их сочетании.

В одном из них, включающем 15 пациентов с анемией, пребывающих на гемодиализной терапии, у которых оценивались размер и функции левого желудочка до и после применения препарата РЭПО на протяжении 28 ± 7 недель, показано, что лечение анемии у пациентов с ХБП приводит к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка сердца [13]. В связи с этим становится понятным термин «синдром кардиоренальной анемии».

В другом исследовании оценивалась возможность предотвращения развития или прогрессирования дилатации левого желудочка у пациентов с анемией, пребывающих на гемодиализе, как у группы повышенного риска, при нормализации уровня гемоглобина с использованием РЭПО. В рамках этого исследования данные оценивались у двух групп пациентов — с частичной нормализацией гемоглобина (целевой уровень 95–105 г/л) и полной (130–140 г/л).

У 62 из 70 задействованных в исследовании пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка и нормальным объемом его полости проводилась повторная эхокардиография спустя 40 недель. Объем полости левого желудочка возрос в большей степени в группе с меньшим целевым уровнем гемоглобина по сравнению с группой, в которой пытались добиться полной нормализации его содержания ($-5, 10, 31$ против $-14, 5, 6$ мл/м², $p = 0,05$). За исключением пациентов, у которых не удалось достичь желаемого уровня гемоглобина, разница составила $-17, 11, 26$ против $-33, -4, 11$ г/м² для индекса массы и $-3, 22, 31$ против $-18, 4, 14$ мл/м² ($p = 0,02$) для индекса объема. В конечном итоге авторы пришли к мнению, что полная нормализация уровня гемоглобина с использованием РЭПО, хотя и не приводит к регрессу дилатации уже расширенной полости левого желудочка, однако эффективно предупреждает ее развитие у пациентов с изначально нормальным ее объемом [14].

D.M. Mancini et al. провели исследование при участии 26 пациентов в возрасте 57 ± 11 лет с ХСН, распределенных к приему РЭПО в дозе от 13 000 до 15 000 МЕ в неделю или плацебо на протяжении 3 месяцев. В результате в группе принимавших РЭПО отмечалось значительное улучшение работоспособности ($p < 0,05$), статистически значимое повышение уровня гемоглобина ($с 11,0 \pm 0,5$ г/дл до $14,3 \pm 1,0$ г/дл, $p < 0,05$), потребления кислорода ($с 11,0 \pm 1,8$ мл/мин·кг до $12,7 \pm 2,8$ мл/мин·кг, $p < 0,05$) и продолжительности переносимости

физических нагрузок ($с\ 590 \pm 107$ с до 657 ± 119 с, $p < 0,004$).

В работе нидерландских исследователей (Van der Meer et al., 2005) представлена оценка эффекта применения РЭПО при острой сердечной недостаточности, возникшей в экспериментальных условиях при инфаркте миокарда в опытах на крысах. Введение РЭПО сразу после инфаркта миокарда приводило к уменьшению размера зоны повреждения миокарда на 25–30 % ($p < 0,01$). Последующее же применение РЭПО спустя 3 месяца после инфаркта приводило к значительному улучшению сердечной деятельности, а именно: конечное диастолическое давление левого желудочка снизилось на 34 % ($p < 0,01$), уровень предсердного натрийуретического пептида — на 46 % и увеличивалось соотношение количества капилляров и миокардиоцитов ($p < 0,05$). Пришли к выводу, что неоваскуляризация была связана с увеличением количества альфа-миозиновых цепей [16].

Возвращаясь к применению РЭПО при анемии, стоит упомянуть, что стимулированное им образование молодых эритроцитов приводит к повышенному насыщению тканей кислородом вследствие того, что кривая его диссоциации в этих клетках сдвинута вправо [17].

Для выбора конкретного препарата из группы РЭПО необходимо проанализировать их основные типы. На сегодняшний день известны следующие формы экзогенного эритропоэтина: альфа-эритропоэтин (эпрекс, Эпобиокрин), бета-эритропоэтин (рекормон), омега-, дельта-, зета-эритропоэтины и пролонгированного действия — дарбепоэтин (аранесп) и мирцера. В клинической практике применяются три основных вида препаратов эритропоэтина: альфа-ЭПО, бета-ЭПО и пролонгированные РЭПО. Каждый из них служит конкретной цели, в зависимости от клинических данных, индивидуальных для каждого пациента. В рекомендациях KDIGO 2012 по анемии сказано о необходимости использовать только те эритропоэтинстимулирующие агенты, которые были одобрены независимым регулирующим органом.

Однако наиболее универсальными и наиболее используемыми являются альфа-ЭПО, так как эти препараты имеют наибольшую аффинность к рецепторам эритропоэтина и период полувыведения, наиболее близкий к таковому эндогенного эритропоэтина. Это обуславливает его быстрый и более управляемый эффект. Важным является то, что выраженность эритропоэтического ответа тем больше, чем сильнее аффинность препарата к рецепторам, и тем меньше, чем длительнее происходит их контакт [18]. Альфа-ЭПО были первыми разработанными эритропоэтинами, поэтому имеют наибольший клинический опыт применения.

Быстродействие и управляемость эффекта альфа-ЭПО являются ключевыми при таких состояниях, как ХПН, ввиду постоянной изменчивости параметров гомеостаза у такого рода пациентов и

необходимости динамического корректирования назначений и дозировки.

Еще одним примечательным фактом является то, что при использовании альфа-ЭПО можно уменьшать частоту его применения, эквивалентно повышая величину дозы, сохраняя при этом целевой уровень гемоглобина. Наиболее показательным это представлено в исследовании Pablo E. Pergola et al., целью которого было определить, что применение альфа-ЭПО 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели так же эффективно, как и его применение 1 раз в неделю, для поддержания целевого уровня гемоглобина.

Исследование было рандомизированное открытое мультицентровое, проведено согласно Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации и Рекомендациям по надлежащей клинической практике в 53 городах Соединенных Штатов Америки в период между июнем 2007 г. и мартом 2009 г. Были отобраны пациенты старше 18 лет с анемией, ассоциированной с ХБП, определенной по скорости клубочковой фильтрации ≥ 15 мл/мин/1,73 м² и < 60 мл/мин/1,73 м², с уровнем гемоглобина от 110 до 119 г/л включительно (при двух измерениях на протяжении 4 недель перед распределением для исследования), получавшие РЭПО 1 раз в неделю.

Исследование состояло из трех фаз: 2-недельная фаза наблюдения, 36-недельная открытая фаза лечения и 4-недельная посттерапевтическая фаза. Субъекты, уже получавшие стабильную еженедельную дозу РЭПО, были распределены в соотношении 1 : 1 : 2 для подкожного введения РЭПО 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели и 1 раз в 4 недели. Для первой группы начальная доза оставалась такой же, как и до рандомизации. Для второй группы доза была увеличена вдвое относительно дозы перед распределением и составляла приблизительно 10 000 МЕ. Для группы с кратностью введений 1 раз в 4 недели начальная доза была увеличена в четыре раза и составляла порядка 20 000 МЕ.

Результаты исследования показали, что у большинства участников удалось сохранять целевые уровни гемоглобина при уменьшении кратности введения препарата [19].

Таким образом, можно заключить, что применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина является одним из самых необходимых компонентов в терапии пациентов с ХБП ввиду их действительного патогенетического влияния на коррекцию анемии, плейотропного эффекта, относительной безопасности и удобства введения. При выборе конкретного представителя из этой группы лекарственных средств стоит принять во внимание, что альфа-ЭПО обладают более выраженным эффектом и более управляемым действием. Следует подчеркнуть, что рассуждения о преимуществах одних эритропоэтинов перед другими являются большей частью спекулятивными. Ни один из существующих РЭПО сегодня не показал достоверного увеличения

жизни пациентов с ХБП, все доступные эритропоэтинстимулирующие агенты лишь улучшают качество жизни людей, их получающих. Сравнительные исследования между эритропоэтинами сегодня не являются этичными, и данные о таких работах в анализируемой литературе недоступны.

Согласно рекомендациям KDIGO 2012 по диагностике и лечению анемии [10] эритропоэтинстимулирующие агенты следует назначать при снижении гемоглобина менее 100 г/л у пациентов с ХБП и в диапазоне 100–90 г/л у тех, кто получает почечнозаместительную терапию диализом. Однако в случае очевидного успеха, например ожидаемого улучшения качества жизни, допускается назначение ЭПО при более высоких значениях гемоглобина. Для всех пациентов рекомендован подкожный путь введения, однако при проведении гемодиализа терапию эритропоэтинами следует осуществлять внутривенно после процедуры диализа.

В настоящее время не принято разделять начальную и поддерживающие дозы эритропоэтинстимулирующего агента. Дозы вводимых ЭПО должны быть достаточными для достижения целевого уровня гемоглобина в диапазоне 110–115 г/л у взрослых и 110–120 г/л у детей с последующей индивидуальной коррекцией для поддержания этого уровня. До достижения целевого уровня гемоглобина его концентрация в крови оценивается ежемесячно, затем — один раз в квартал для пациентов в додиализном периоде и ежемесячно — для получающих гемодиализ. Как правило, начальные дозы альфа-эритропоэтина составляют 2 тыс. единиц через день при уровне гемоглобина 90–100 г/л, 4 тыс. через день при его уровне 80–90 г/л и соответственно увеличиваются при более низких начальных значениях гемоглобина, достигая 30 тыс. единиц в неделю при уровне гемоглобина менее 60 г/л.

Согласно вышеупомянутым рекомендациям KDIGO 2012 выбор типа эритропоэтинстимулирующего агента рекомендовано проводить на основе баланса фармакодинамики, информации о безопасности, данных о клиническом эффекте, стоимости и доступности (1D) [10]. В связи с этим хотим еще раз обратить ваше внимание на известный продукт национального производителя **Эпобиокрин** ЧАО «Биофарма». Эффективность и безопасность препарата Эпобиокрин в коррекции анемии у пациентов с ХПН, которые находились на заместительной гемодиализной терапии, были подтверждены в исследовании, проведенном сотрудниками ГУ «Институт нефрологии АМН Украины». Доступность и качество Эпобиокрина позволяют рекомендовать его для всех пациентов с любой стадией ХПН.

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // *Тер. арх.* — 1990. — 62(11). — 141-145.

2. Bauer C. Erythropoietin — from gene structure to therapeutic applications // *J. Perinat. Med.* — 1995. — 23. — 77-81.
3. Wu H., Lee S.H., Gao J. et al. Inactivation of erythropoietin leads to defects in cardiac morphogenesis // *Development.* — 1999. — 126. — 3597-3605.
4. Buemi M., Nostro L., Romeo A. From the oxygen to the organ protection: erythropoietin as protagonist in internal medicine // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* — 2006. — 4(4). — 299-311.
5. Anagnostou A., Liu Z., Steiner M. et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1994. — 91. — 3974-3978.
6. Ohneda O., Yanai N., Obinata M. Erythropoietin as a mitogen for fetal liver stromal cells which support erythropoiesis // *Exp. Cell Res.* — 1993. — 208. — 327-331.
7. Ogilvie M., Yu X., Nicolas-Metral V. et al. Erythropoietin stimulates proliferation and interferes with differentiation of myoblasts // *J. Biol. Chem.* — 2000. — 275. — 39754-39761.
8. Eckardt K.-U., Hartmann W., Vetter U. et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 1990. — 149. — 459-464.
9. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. — Донецьк: Видавництво Заславський О.Ю., 2012. — С. 121-128.
10. Клінічні практичні настанови KDIGO (2012) з анемії при ХХН // *Почки.* — 2013. — № 1. — С. 71-76.
11. Grimm C., Wenzel A., Acar N. et al. Hypoxic preconditioning and erythropoietin protect retinal neurons from degeneration // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2006. — 588. — 119-131.
12. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis // *BMJ.* — 1990 Mar 3. — 300(6724). — 573-578.
13. Goldberg N., Lundin A.P., Delano et al. Changes in left ventricular size, wall thickness and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin // *Am. Heart J.* — 1992. — 124. — 424-427.
14. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. A randomized controlled trial of complete correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1998. — 9. — 208A.
15. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C.C. et al. Effect of Erythropoietin on Exercise Capacity in Patients With Moderate to Severe Chronic Heart Failure // *Circulation.* — 2003. — 107. — 294.
16. Van der Meer P., Lipsic E., Henning R.H. et al. Erythropoietin Induces Neovascularization and Improves Cardiac Function in Rats With Heart Failure After Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — 46. — 125-133.
17. Sowade O., Gross J., Sowade B. et al. Evaluation of oxygen availability with oxygen status algorithm in patients undergoing open heart surgery treated with erythropoietin beta // *J. Lab. Clin. Med.* — 1997. — 129. — 97-105.
18. Jelkmann W. Renal erythropoietin: properties and production // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 1986. — 104. — 139-217.
19. Pablo E. Pergola, Gary Gartenberg, Min Fu, Steven Sun, Marsha Wolfson, Peter Bowers. A randomized controlled study comparing once-weekly to every-2-week and every-4-week dosing of epoetin alfa in CKD patient with anemia // *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* — 2010 Apr.
20. Дударь І.А., Гончар Ю.І. Ефективність і безпека препарату Епобиокрин при корекції анемії у пацієнтів з ХПН V ст., які знаходяться на замістительній гемодиализній терапії // *Український журнал нефрології і діалізу.* — 2013. — № 3 — С. 24-32.

Підготували:

Домбровський Я.А.,

Київська городська больниця № 18

Іванова М.Д.,

Національний медичний університет

ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Получено 07.02.14 □



Епобіокрин®

рекомбінантний епоетин альфа

по 1 000, 2 000, 4 000, 10 000 МО



Р. п. № 353/13-300200000 від 22.02.2013.

Якісний і кількісний склад: діючі речовини: рекомбінантний еритропоетин людини 1 000, або 2 000, або 4 000, або 10 000 МО; допоміжні речовини: альбумін у перерахунку на сухий альбумін (стабілізатор) — 2,50 мг, натрію цитрат — 5,80 мг, натрію хлорид — 5,84 мг, кислота лимонна — 0,057 мг, вода для ін'єкцій — 1 мл. **Показання для застосування.** Анемія у хворих з уремичною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН). Анемія, викликана дефіцитом еритропоетину у хворих з ХНН; анемії, пов'язані з хіміо- та радіотерапією пухлин; анемії у ВІЛ-пацієнтів, викликані застосуванням Зидовудину; ЕПОзалежні анемії (немієлоїдні пухлини, ревматоїдний артрит та інші); для зменшення об'ємів крові, що переливається, при значних хірургічних втручаннях і гострих крововтрахах. **Протипоказання.** Неконтрольована артеріальна гіпертензія, підвищена чутливість до епоетину альфа. Застосування препарату протипоказано: перед проведенням обширної хірургічної операції не в рамках переддепозитної програми, з використанням аутологічної крові; при тяжкій патології судин (у т. ч. коронарних, сонних, церебральних, периферичних), при нещодавно перенесеному інфаркті міокарда, гострому порушенні мозкового кровообігу.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних спеціалістів.
Перед використанням обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату.

Україна, 03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9; тел./факс: (044) 529 21 93
www.Biofarma.ua



БІОЦЕРУЛІН®

(основний антиоксидант крові)²
церулоплазмін

Р.п. № UA/0783/01/01 від 17.03.2009 р.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ¹		ДОЗА ¹	СХЕМА ВВЕДЕННЯ ¹
Зниження інтоксикації і підтримання імунореактивності	Період передопераційної підготовки (анемія, інтоксикація, виснаження)	<ul style="list-style-type: none"> • Разова доза — 60–100 мг • Сумарна доза — 300–500 мг 	5 ін'єкцій (щоденно або через день)
	Післяопераційний період (масивна втрата крові, гнійно-септичні ускладнення)		
Онкологічним хворим	Проведення хіміотерапії	1–1,5 мг/кг/добу	10–14 ін'єкцій (через день)
	Передопераційна підготовка	0,5 мг/кг/добу	До 10 ін'єкцій (щоденно або через день)
	Післяопераційний період	0,5–1,5 мг/кг/добу	5–8 ін'єкцій (щоденно)
	Гемобластози	0,5–1 мг/кг/добу	5–8 ін'єкцій (щоденно)
Стимуляція гемопоезу ²	Стимуляція гемопоезу	2–4 мг/кг/добу	7–10 ін'єкцій (щоденно або через добу)
Остеомієліт	Гострий	1 мг/кг/добу	5 ін'єкцій (щоденно або через день)
	Хронічний	Початок — 2 мг/кг/добу	2–3 ін'єкції (через день)
		Продовження — 1 мг/кг/добу	3–7 ін'єкцій (через день)

Препарат уводять внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину. Перед введенням уміст флакону або ампули розводять у 200 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду.

1 ампула або флакон (одна доза) містить 100 мг церулоплазміну.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Біоцерулін®.

² Ярополов А.Н. Механізми антиоксидантного действия церулоплазмина.

³ Бердинських Н.К. і соавт. Церулоплазмін: від біотехнології до клінічного застосування, 2006.

Протипоказання. Застосування препарату протипоказано при підвищеній чутливості до препаратів білкового походження.

Побічні реакції. При повільному краплинному введенні препарат зазвичай переноситься добре. Можливі відчуття припливів крові до обличчя, нудота, озноб, короточасне підвищення температури тіла, шкірні висипання (побічні ефекти пов'язані з підвищенням швидкості інфузії препарату).

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Перед використанням обов'язково ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату.

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ И ИНТОКСИКАЦИИ ПРЕПАРАТАМИ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Анемия — это снижение общего количества эритроцитов и/или гемоглобина в единице объема крови. Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012, анемию диагностируют у взрослых и детей > 15 лет с хронической болезнью почек (ХБП), когда концентрация гемоглобина < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [1].

У пациентов с ХБП, но стабильной почечной функцией появление или прогрессирование анемии может служить предвестником осложнения течения заболевания, признаком кровопотери или нарушения кроветворения. Наиболее часто встречаемая анемия у пациентов с тяжелой ХБП — **железодефицитная**, на стадии прогрессирования заболевания (до терминальной) — **эритропоэтиндефицитная** [1, 4–6].

Лечение анемии у больных с ХБП должно обеспечивать необходимый баланс между эритропоэтинстимулирующими агентами (ЭСА) и препаратами железа для поддержания оптимального уровня синтеза гемоглобина. У пациентов с ХБП, получающих лечение эритропоэтинстимулирующими агентами, часто вторично развивается дефицит железа, потому что уровень этого элемента, необходимый для адекватного ответа на терапию ЭСА, не может быть обеспечен лишь за счет собственных запасов пациента. Для поддержания высоких показателей содержания железа таким пациентам рекомендуется назначение дополнительной терапии железом, перорально или внутривенно. Управление уровнями получаемого извне железа является неотъемлемым критерием эффективности проводимой терапии с учетом большого количества данных о нежелательных эффектах терапии высокими уровнями ЭСА и препаратами железа [7].

В литературе имеется ряд сообщений о том, что в комплексном лечении анемий различного происхождения используется **церулоплазмин** (ЦП) [24, 27–30].

Церулоплазмин — медьсодержащий белок (гликопротеин), присутствующий в плазме крови. В церулоплазмине содержится около 95 % общего количества меди сыворотки крови человека. Важная роль церулоплазмينا — метаболизм железа (окисление Fe^{2+} до Fe^{3+} и транспорт железа с помощью трансферрина) [14]. Функционально церулоплазмин является ферментом, после открытия которого

начались интенсивные исследования структуры и свойств данного белка, подтверждением чему служит более 100 000 отечественных и зарубежных публикаций по разным медицинским направлениям (онкология, кардиология, гинекология, нефрология, реаниматология и т.д.) [2].

Впервые клиническая апробация церулоплазмина была проведена именно при лечении анемии (апластическая анемия). Данная работа была выполнена японскими исследователями с использованием ЦП как антианемического препарата с выраженными ферроксидазными свойствами путем изменения валентности железа, связывания его с транспортными белками и доставкой к месту синтеза гема [31–33].

Как известно, железо, поступающее в организм с пищей, — двухвалентное, однако железо, обнаруживаемое в сыворотке крови, — трехвалентное. Связующим звеном между поступающим извне Fe^{2+} и находящимся в сыворотке крови Fe^{3+} является именно церулоплазмин. Опытным путем с применением химических опытов и спектрометрии было установлено, что именно ЦП регулирует транспорт железа как из собственного депо, так и введенного извне путем окисления и превращения Fe^{2+} в Fe^{3+} . Образовавшееся трехвалентное железо встраивается в молекулу белка — переносчика апотрансферрина, транспортируется в костный мозг, где непосредственно происходит синтез гема [31–33]. Независимо от того, насколько организм насыщен железом извне, эффективной доставки его к месту назначения не произойдет без необходимой концентрации ЦП в организме, и железо осядет в депо [13].

Кроме того, антианемическое действие церулоплазмина реализуется через стимуляцию эритропоэза и защиту эритроцитарных мембран. ЦП усиливает пролиферацию и дифференцировку эритроидных элементов в костном мозге. Установлено также, что эритропоэтическое действие ЦП независимо или малозависимо от уровня эритропоэтина в крови.

До недавнего времени наиболее значимой причиной анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) считался дефицит **эндогенного эритропоэтина**. Внедрение в практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) стало огромным прорывом в технологии

лечения нефрогенной анемии. При этом патогенез анемии при ХПН все так же является предметом интенсивного изучения и множества научных дискуссий. В последнее время возросло количество сообщений о резистентности к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином, что ставит под сомнение исключительную роль эритропоэтина в развитии нефрогенной анемии [22]. Очевидна значимость других факторов ее развития, таких как укорочение сроков жизни эритроцитов, присутствие в циркуляции ингибиторов кроветворения, усиление кровопотерь. Относительно причин укорочения периода полужизни эритроцитов при уремии в литературе встречаются совершенно противоречивые мнения. Ряд авторов считают, что это обусловлено исключительно уремическим окружением, другие объясняют это дефектом самих эритроцитов [23]. Считается, что у пациентов с заболеваниями почек снижение срока жизни эритроцитов происходит и за счет хронического гемолиза как результата накопления уремических токсинов в крови (полиамины, спермин, спермидин, путресцин, кадаверин) [8]. Подчеркивается, что персистирующее воспаление в организме и продукция цитокинов снижают ответ пациентов на терапию препаратами эритропоэтина [9].

В последние годы особое внимание уделяется роли процессов свободнорадикального окисления в повреждении эритроцитов в условиях уремии и неэффективности антиоксидантной защиты [24–26]. Продемонстрировано, что у больных с ХПН активность процессов свободнорадикального окисления (СРО), в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ), и активность основных ферментов антиоксидантной защиты повышены. Операция гемодиализа приводит к еще большей интенсификации процессов свободнорадикального окисления, а у пациентов, длительно находящихся на гемодиализной терапии, происходит истощение антиоксидантной защиты [2].

В исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов отмечен тот факт, что ЦП является основным антиоксидантом крови, в 60 раз превосходящим свойства других антиоксидантов (например, витаминов), и имеет наиболее высокий процент перекисного окисления липидов (около 50 %) [18–20]. Его антиоксидантные свойства обусловлены способностью церулоплазмينا перехватывать и обезвреживать свободные радикалы — чрезвычайно реакционно-активные компоненты метаболизма кислорода, которые накапливаются в организме при многих патологических состояниях (в том числе в условиях уремии). Таким образом, церулоплазмин способен обезвреживать свободные радикалы и другие вредные продукты метаболизма, предохраняет мембраны клеток от повреждения, предупреждает развитие полиорганной недостаточности при различных патологических процессах в организме. Не зря церулоплазмин называли «чистильщиком кро-

ви» [2]. В ряде исследований продемонстрирована клиническая эффективность применения церулоплазмина у больных с ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, относительно выраженности эндогенной интоксикации, оксидативного стресса, анемии, улучшения функциональных свойств гранулоцитов [2]. Очевидно, что антиоксидантные свойства ЦП определяют патогенетическую целесообразность его использования при ХБП в качестве адъювантной терапии, не замыкаясь в рамках имеющейся у пациента анемии. При этом ЦП позволяет осуществить коррекцию анемии у больных со сниженной чувствительностью к препаратам эритропоэтина или у тех, которые имеют противопоказания к эритропоэтинзаместительной терапии. Таким образом, терапия церулоплазмином у больных с ХПН, находящихся на заместительной гемодиализной терапии, позволяет получить выраженный антианемический, дезинтоксикационный и антиоксидантный эффект.

Современный доступный на украинском рынке препарат ЦП для одномоментной коррекции анемии, интоксикации и уменьшения выраженности оксидативного стресса — Биоцерулин® («Биофарма»). Препарат эффективно выступает в качестве дополнительного средства, осуществляя работу сразу по нескольким направлениям. Такое свойство особенно ценно для пациентов с ХБП, для которых помощь в детоксикации, лечение анемии, уменьшение значений С-реактивного белка (и тканевых воспалительных реакций) являются важнейшими задачами успешной комплексной терапии. Очевидно, что использование данного препарата в составе комплексного лечения больных с различной степенью ХПН и другой нефрологической патологией целесообразно, так как имеет весомые теоретические и практические предпосылки.

Список литературы

1. Клінічні практичні настанови KDIGO з анемії при ХХН // *Почки*. — 2013. — № 1. — С. 71-76.
2. К патогенезу анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных, находящихся на гемодиализе, и ее коррекция церулоплазмином: Автореф. дис... к.м.н. Солодовниковой О.А. — Челябинск, 2004.
3. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин: от метаболита до лекарственного средства // *Психофармакология и биологическая наркология*. — 2006. — № 6. — С. 1254-1269.
4. *Kidney International Supplements*. — 2012. — 2. — 288-291; doi:10.1038/kisup.2012.33.
5. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf
6. Kuwahara M., Hasumi S., Mandai S., Tanaka T., Shikuma S., Akita W., Mori Y., Sasaki S. Effects of three kinds of erythropoiesis-stimulating agents on renal anemia in Japanese non-dialysis chronic kidney disease patients // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2013 Dec 7.
7. Chung M., Chan J.A., Moorthy D., Hadar N., Ratichek S.J., Concannon T.W., Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 83 Internet. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jan. ReportNo.: 13-EHC038-EF.

8. Zadrazil J., Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* — 2014 Jan 3; doi: 10.5507/bp.2013.093.
9. Mohammadpour A.H., Nazemian F., Khaiat M.H., Tafaghodi M., Salari P., Charkazi S., Naghibi M., Shamsara J. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* — 2014 Jan-Feb. — 25 (1). — 73-8.
10. Fiore D.C., Fox C.L. Urology and nephrology update: anemia of chronic kidney disease. *FP Essent.* — 2014 Jan. — 416. — 22-5.
11. Suzuki Y., Yoshida K., Aburakawa Y., Kuroda K., Kimura T., Terada T., Kono S., Miyajima H., Yahara O. Effectiveness of oral iron chelator treatment with deferasirox in an aceruloplasminemia patient with a novel ceruloplasmin gene mutation // *Intern. Med.* — 2013. — 52 (13). — 1527-30.
12. Malyszko J. New renal anemia drugs: is there really anything new on the horizon? // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* — 2013 Dec 18.
13. Eid C., Hemadi M., Ha-Duong N.T., El Hage Chahine J.M. Iron uptake and transfer from ceruloplasmin to transferrin // *Biochim Biophys Acta.* — 2014 Jan 11; pii: S0304-4165(14)00013-0. doi: 10.1016/j.
14. <http://en.wikipedia.org/wiki/Ceruloplasmin>
15. <http://www.xumuk.ru/farmacvt/1238.html>
16. <http://www.likar.info/lekarstva/Ceruloplazmin/>
17. <http://www.biofarma.ua/ru/catalogue/abc/%D0%91/biotserulin>
18. Burtis C., Ashwood E., Bruns D. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics* // Elsevier Inc. — 2006. — 2412 p.
19. Nathan E., Hellman and Jonathan D. Gitlin. Ceruloplasmin metabolism and function // *Annual Review of Nutrition.* — Vol. 22. — 439-458. DOI: 10.1146/annurev.nutr.22.012502.114457
20. Mittal B., Doroudchi M.M., Jeong S.Y., Patel B.N., David S. Expression of a membrane-bound form of the ferroxidase ceruloplasmin by leptomeningeal cells // *Glia.* — 2003 Mar. — 41 (4). — 337-46.
21. Jocelyn E. Wiggins, Meera Goyal, Bryan L. Wharram, Roger C. Wiggins. Antioxidant Ceruloplasmin Is Expressed by Glomerular Parietal Epithelial Cells and Secreted into Urine in Association with Glomerular Aging and High-Calorie Diet. — Published online before print April 5, 2006, doi:10.1681/ASN.2005111239 *JASN* May 2006 vol. 17 no. 5 1382-1387
22. Ceruloplasmin impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta / M. Cappelli-Bigazzi et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. H2843-H2849.
23. Alper B.S. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy / B.S. Alper, R. Kimber, A.K. Reddy // *J. Fam. Pract.* — 2000. — Vol. 49, № 9. — P. 829-832.
24. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперативных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии / Н.В. Эделева и др. // *Анестезиология и реаниматология.* — 1997. — № 3. — С. 36-41.
25. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Дж.Ф. Шиффман: Пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ: Невский диалект, 2000. — 448 с.
26. Шербакова В.В. Железодефицитная анемия беременных / В.В. Шербакова, И. Тихая // *Международный медицинский журнал.* — 2000. — № 3. — С. 73-75.
27. Протопопова Н.В. Клинико-патологическое обоснование профилактики ЖДА в группах высокого риска: Автореф. дис... д-ра мед. наук / Н.В. Протопопова. — Омск, 1982. — 34 с.
28. Сахибов Я.Д. Продолжительность жизни эритроцитов при железодефицитных состояниях // *Тер. архив.* — 1981. — Т. 53, № 9. — С. 30-33.
29. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and β -cell function / J.M. Fernandez-Real et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1000-1004.
30. Defective antioxidants mechanisms via changes in serum ceruloplasmin and total iron binding capacity of serum in women with pre-eclampsia / N. Vitoratos et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 84. — P. 63-67.
31. Arimory S. Treatment on aplastic anemia, with special reference to ceruloplasmin // *Jap. J. Clin. Exp. Med.* — 1966. — Vol. 43, № 11. — P. 1897-1898.
32. Shimizu M. Clinical results on the use of human ceruloplasmin in aplastic anemia // *Transfusion.* — 1979. — Vol. 19, № 8. — P. 742-748.
33. Katsunuma H. et al. Clinical experience with ceruloplasmin on aplastic anemia // *Jap. J. Clin. Med.* — 1961. — Vol. 19, № 3. — P. 424-428.
34. Бердинских Н.К. // *Новости медицины и фармации.* — 2006. — № 15-16.

Материал подготовили:
Иванова М.Д., Домбровский Я.А.
Получено 04.02.14 □

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОМОЩИ ЦИТРАТНОЙ ТЕРАПИИ

Мочекаменная болезнь (МКБ), или уролитиаз, — заболевание, морфологическим субстратом которого является образование конкрементов в мочевыводящих путях и сопутствующие этому изменения мочевого тракта. Данное заболевание характеризуется повсеместной распространенностью и множеством этиологических и патогенетических факторов. Также оно является одним из самых часто встречающихся заболеваний почек, наблюдается приблизительно у 3–4 % всего населения земного шара, у 2 % населения Европы. В нашей стране самая высокая ежегодная заболеваемость наблюдается в Донецкой области и составляет 5,3 на 10 000 населения. Заболевание относится к группе дисметаболических нефропатий.

Причинами дисметаболических нефропатий являются: застой мочи, инфекции мочеполовой системы, приобретенные и унаследованные нарушения обмена веществ (мочевой кислоты, щавелевой кислоты, кальция, цистина и др.), эндокринные заболевания, онкологические заболевания, лучевая терапия, прием некоторых лекарственных препаратов (фторхинолонов, возможна реакция на блокаторы рецепторов к ангиотензину).

При этом ведущими причинами наиболее часто встречаемых оксалатурии и уратурии являются либо наследственные дефекты, либо нарушения диеты (повышенное потребление мяса и др.), хронические воспалительные поражения кишечника. Другими эндогенными факторами могут быть эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет, гиперфункция паращитовидных желез, гипер- или гиповитаминоз. Существуют данные о комбинации наследственных ферментопатий и выявленного нарушения эмбриогенеза у взрослых пациентов с дисметаболической нефропатией.

К экзогенным (и потенциально модифицируемым) факторам можно отнести особенности питьевого и пищевого режима, прием лекарственных препаратов, климатические особенности региона проживания и др.

Согласно одному из проведенных исследований, опубликованному в журнале *European Urology*, МКБ ассоциирована с физическими и психическими нарушениями, приводящими к клинически значимому ухудшению качества жизни. В рамках этого исследования было отобрано 115 человек, обращавшихся к врачу по поводу МКБ на протяжении 5 лет, каждый из которых

заполнил специализированные опросники, такие как SF-36® (анкета из 36 вопросов касательно качества жизни и медицинской помощи). Авторы пришли к выводу, что существует множество влияний уролитиаза на качество жизни пациентов, которые стоит учитывать при выборе тактики лечения при различных типах МКБ [1].

Конкременты можно разделить на те, которые образовались вследствие инфекции (инфекционные), и те, которые не были вызваны инфекцией (неинфекционные), а также конкременты, возникшие вследствие генетических нарушений, и конкременты, образовавшиеся как побочное явление при приеме лекарств (лекарственные). Выделяют оксалатную, уратную, цистиновую, фосфатную, карбонатную дисметаболическую нефропатии. Эти же нефропатии могут встречаться в различных комбинациях, что осложняет течение заболевания.

Чаще болеют мужчины (соотношение мужчины/женщины составляет 3 : 1), за исключением конкрементов инфекционной этиологии — струвитных камней, которые чаще встречаются у женщин.

Ниже представлены различные виды конкрементов, встречающихся при уролитиазе, и их химический состав (табл. 1).

Чаще всего в клинической практике встречаются кальциевые, представленные солями фосфорной и щавелевой кислоты (фосфаты и оксалаты), и уратные конкременты (соли мочевой кислоты).

У большинства пациентов наблюдается мочево- вой синдром с лейкоцитурией и/или эритроцитурией. Также в моче можно выявить белок и цилиндры, что является показателем повреждения гломерулярного фильтра.

Прогрессирование заболевания проявляется в виде развития интерстициального нефрита, что в дальнейшем приводит к склерозу и атрофии паренхимы почки. Это, в свою очередь, усугубляет течение заболевания и способствует прогрессивному ухудшению функции почек с развитием хронической почечной недостаточности.

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2013), первым диагностическим методом исследования при подозрении на МКБ должно быть ультразвуковое исследование (УЗИ) ввиду его безопасности и дешевизны [2]. Этот метод позволяет выявить, кро-

ме наличия конкрементов, степень расширения верхних мочевыводящих путей. Этот метод также наиболее чувствителен и специфичен при размере конкрементов более 5 мм и их почечной локализации (96 и 100 % соответственно).

Обзорная рентгенография обладает меньшими чувствительностью и специфичностью (44–77 и 80–88 %), однако с ее помощью можно определить рентгеноконтрастность конкрементов. Напомним, что уратные конкременты нерентгеноконтрастны.

Существует множество методов лечения, профилактики и метафилактики (комплекс мероприятий по предупреждению рецидива уролитиаза после проведенного первичного лечения) МКБ. Огромную долю терапии МКБ составляет медикаментозная терапия, которая остается весьма эффективной [3].

Первым правилом является рекомендация пить много воды, увеличивая количество мочи. Людям с риск-фактором МКБ или имевшей место МКБ предлагается больше пить при занятиях спортом или любой деятельности, которая вызывает повышенное потоотделение. Критерием достаточного количества потребления жидкости является диурез 1,5–2 л.

Следующее правило — изменение пищевого рациона. Например, при уратной нефропатии важным является придерживаться диеты с ограниченным содержанием белка (пуринов — мясные субпродукты, такие как печень, язык и сладкое мясо, анчоусы, сардины, бекон, говядина, цветная капуста, треска, ветчина, телятина и оленина). При оксалатной нефропатии необходимо потре-

блять богатые оксалатами и кальцием продукты одновременно. При этом оксалаты и кальций будут связываться друг с другом в желудке и кишечнике до попадания в почки, что сделает менее вероятным образование камней в почках. Изолированное снижение оксалатов в продуктах питания малоэффективно.

Далее обязательными являются постоянный контроль и, при необходимости, коррекция уровня рН мочи. Последнее осуществляется при помощи диеты и лекарственных препаратов, представляющих собой буферные системы для поддержания рН на оптимальном уровне 6,5–7, таких как цитратные препараты. Натуральные цитраты содержатся в лимонаде (смешивание сока лайма или лимона с водой и заменителем сахара). Цитратные препараты входят в обязательный курс лечения пациентов с МКБ, согласно последним рекомендациям ЕАУ (2013) [3]. Препараты с комбинацией цитрата натрия и цитрата калия являются универсальными для лизиса уратных конкрементов и метафилактики кальциевых, так как снижают выведение кальция и улучшают растворимость оксалата кальция.

Кроме того, ввиду рентгеногегативности уратных конкрементов проведение дистанционной литотрипсии (ДЛТ) возможно только под контролем УЗИ и ограничено только возможностью дробления конкрементов, локализованных в почке. Поэтому нередко единственным способом избежать контактной уретеролитотрипсии является применение цитратной терапии.

В норме суточная экскреция цитратов должна быть более 1,9 ммоль/1,73 м²/сут (365 мг/1,73 м²/сут) у мужчин и более 1,6 ммоль/1,73 м²/сут (310 мг/

Таблица 1. Классификация конкрементов мочевыводящих путей по их химическому составу

Название	Наименование химическое
Оксалатные	Оксалат кальция моногидрат
	Оксалат кальция дигидрат
Фосфатные	Гидроксофосфат кальция
	Карбонат-фосфат кальция
	Фосфат кальция-водорода
	Фосфат кальция
	Гидрогенфосфат кальция дигидрат
	Фосфат магния-аммония гексагидрат
Уратные	Гидрогенфосфат магния тригидрат
	Мочевая кислота дигидрат
	Мочевая кислота
	Урат аммония
Карбонатные	Урат натрия
	Карбонат кальция
Цистиновые	Цистин
Ксантиновые	Ксантин
	Гипоксантин
Другие	Сульфат кальция

1,73 м²/сут) у жінок. При МКБ нерідко розвивається виражена гіпоцитратурия, вимагаюча постійного восполнення ізвне. В зв'язі з цим ЕАУ (2013) формулює наступні рекомендації (табл. 2).

При ліченні уратного уролітиаза цитратам відводиться ключова роль, так як з їх допомогою легше всего коректувати і контролювати рівень рН. Основним фактором в патогенезі уратного уролітиаза являється зниження рН мочи менше 6,5. При значенні рН вище цієї границі утворення солей мочної кислоти не відбувається.

Механізми утворення уратних конкрементів, як і вплив на них цитратних препаратів, достатньо повно вивчені спеціалістами. Разом з тим великий інтерес представляють дослідження ефективності цитратів в комплексній терапії пацієнтів з кальцієвими конкрементами, так як вони зустрічаються частіше всего і не піддаються прямому медикаментозному лізису.

Доказателна база існуючих рекомендацій формувалась на основі численних досліджень. В одному з них оцінювалась ефективність цитратів як в профілактиці появи нових, так і в зниженні швидкості росту існуючих кальцієвих конкрементів у пацієнтів після ударно-хвильової литотрипсії (УВЛ) або чрескожної нефролітотомії (ЧНЛ).

В рамках дослідження було задіяно 76 пацієнтів з кальцієвими конкрементами в анамнезі, які на момент дослідження були видалені або мали розмір менше 4 мм після проведених УВЛ або ЧНЛ. Всі пацієнти незалежно розподілені на дві групи. В одній групі (n = 39) застосовувався комбінований препарат цитрату калію і цитрату натрію в дозі 81 мЕкв. Друга група (n = 37) виступила в якості контролю. Результати аналізів крові, добового діурезу і обзорної урографії були оцінені через 12 місяців порівняно з початковими значеннями.

В початку дослідження гіпоцитратурия спостерігалась у 20 з 39 пацієнтів (46,05 %) з групи 1 і у 15 з 37 пацієнтів (40,5 %) групи 2. Через 12 місяців гіпоцитратурия спостерігалась у 3 з 39 (7,69 %) і у 14 з 37 (37,83 %) пацієнтів з груп 1 і 2 відповідно (p = 0,007). Серед пацієнтів, у яких конкременти спочатку відсутні, у 92,3 % пацієнтів, які приймали препарат, вони відсутні і через 12 місяців. В контрольній групі частота пацієнтів без рецидиву становила 57,7 %. Збільшення конкрементів за розміром спостерігалось у 7,7 % лічених пацієнтів і у 54,5 % пацієнтів з контрольної групи. Автори дійшли висновку, що комбінація цитрату калію і цитрату натрію надає сприятливий ефект у пацієнтів з кальцієвими конкрементами, сприяючи розвитку рецидивів і збільшенню конкрементів за розміром [4].

В другому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювалось профілактичне і терапевтичне вплив препаратів цитрату натрію. В дослідженні брали участь чотири групи: контрольна група здорових чоловіків, контрольна група здорових жінок, група чоловіків і група жінок з оксалатними конкрементами. В кожній групі було по 30 осіб. В кожній групі 20 осіб приймали препарат, який містить цитрат натрію, 10 осіб — плацебо впродовж 7 днів. Було проаналізовано добовий діурез на трьох контрольних точках: в початку дослідження, через 7 днів прийому препарату і 10 днів (через 3 дні після відмови). Аналізувались біо- і фізико-хімічні фактори ризику. Також проводилось тестування їх інгібуючих властивостей в експериментах на кристалізацію. Дані статистично проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Результати показали, що в групі пацієнтів, які приймали препарат, знизилась кислотність мочи, концентрація в ній оксалату кальцію і мочної кислоти, кристалізація оксалату кальцію. Та-

Таблиця 2. Рекомендації по медикаментозному ліченню пацієнтів з специфічними порушеннями складу мочи

Показатели мочи	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A
Гипероксалурия	Ограничение потребления оксалата	2b	A
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Гипоцитратурия	Цитрат калия	1b	A
Высокое содержание натрия	Ограниченное потребление соли	1b	A
Низкий объем выделяемой мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A
Содержание мочевины, свидетельствующее о высоком потреблении животных белков	Ограничение потребления животных белков	1b	A
Нарушений не обнаружено	Употребление большого количества жидкости	2b	B

ким образом, результаты исследования показывают, что препарат с цитратом натрия значительно снижает риск образования кальциевых конкрементов, в частности оксалатов [5].

В схожем исследовании показана эффективность комбинированного введения цитрата натрия и оксида магния в качестве ингибитора образования конкрементов из солей кальция. В результате концентрация оксалатов в моче снизилась на 66,5 % [6].

Также представляют интерес публикации на тему благоприятного эффекта цитрата натрия при уролитиазе, ассоциированном с нефротоксичным влиянием меламина и циануровой кислоты, которые повсеместно встречаются в бытовых товарах и напрямую воздействуют на организм человека. Результаты этого исследования показывают, что цитрат натрия может препятствовать развитию уролитиаза, возникшего вследствие воздействия меламина и циануровой кислоты [7].

Таким образом, сегодня достоверно известно, что цитратная терапия при МКБ демонстрирует высокую эффективность при самых распространенных видах конкрементов и различной их этиологии. Использование препаратов цитрата калия и цитрата натрия оказывает наиболее выраженное благоприятное воздействие в их комбинации друг с другом или в рамках комплексной терапии с другими лекарственными средствами и хирургическим лечением. Согласно рекомендациям ЕАУ (2013), показаниями для лечения цитратными препаратами являются гипоцитратурия, развивающаяся на фоне первичной гипероксалурии (ПГ), кристаллизации оксалата кальция при кишечной гипероксалурии, почечно-тубулярный ацидоз (ПТА), нефрокальциноз на фоне гипероксалурии, цистинурии.

К медикаментозным способам предотвращения кристаллизации оксалата кальция при первичной гипероксалурии относятся диуретики, щелочные цитраты и магний. Тем не менее при терминаль-

ной стадии почечной недостаточности для лечения ПГ необходима одновременная трансплантация печени и почки.

Схемы лечения согласно рекомендациям ЕАУ (2013) включают:

- пиридоксин при ПГ 1-го типа: 5–20 мг/кг/сутки в зависимости от выведения оксалата с мочой и переносимости лечения пациентом;
- щелочной цитрат: 9–12 г/сутки для взрослых, 0,1–0,15 мЭкв/кг/сутки для детей;
- магний 200–400 мг/сутки (терапия магнием противопоказана при почечной недостаточности).

При кишечной гипероксалурии показана терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов (табл. 3).

В терапии почечно-тубулярного ацидоза главная терапевтическая задача заключается в восстановлении кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на высокий уровень рН мочи при ПТА, подщелачивание с помощью щелочных цитратов или бикарбоната натрия представляется основным способом нормализации метаболических процессов (внутриклеточного ацидоза), связанных с камнеобразованием (ЕАУ, 2013). Щелочная нагрузка снижает канальцевую реабсорбцию цитрата, что, в свою очередь, приводит к нормализации выведения цитрата и в то же время к снижению обмена кальция. В случае полного ПТА эффективность лечения можно контролировать с помощью определения газов венозной крови (избыток оснований $\pm 2,0$ ммоль/л). Если после восстановления кислотно-щелочного равновесия выведение кальция остается повышенным (> 8 ммоль/сутки), снижения выведения кальция с мочой можно добиться назначением тиазидов (табл. 4, 5).

Цистиновые конкременты, согласно рекомендациям ЕАУ (2013), также требуют лечения цитратом калия (табл. 6).

В Украине уже много лет цитратная терапия проводится широко известным препаратом Блемарен, представленным на фармрынке компанией

Таблица 3. Терапия щелочными цитратами для повышения рН мочи и содержания цитратов

Риск-фактор (моча)	Рекомендуемое лечение	LE	GR
Кишечная гипероксалурия	Калия цитрат	3–4	C
	Препараты кальция	2	B
	Абсорбция оксалата	3	B
Небольшой объем мочи	Увеличение потребления жидкости	1b	A

Таблица 4. Медикаментозное лечение почечно-тубулярного ацидоза

Биохимический фактор риска	Показание к медикаментозному лечению	Схема лечения
Гиперкальциурия	Экскреция кальция > 8 ммоль/сутки	Гидрохлортиазид: — у взрослых в начальной дозе 25 мг/сутки с повышением до 50 мг/сутки; — у детей 0,5–1 мг/кг/сутки
Неадекватная реакция (рН) мочи	Внутриклеточный ацидоз в нефроне	Щелочной цитрат 9–12 г/сутки в 3 приема или натрия бикарбонат 1,5 г 3 раза в день

Таблица 5

Риск-фактор (моча)	Предлагаемое лечение	LE	GR
Дистальный ПТА	Цитрат калия	2b	B
Гиперкальциурия	Тиазид + цитрат калия	1a	A

Таблица 6. Рекомендации по лечению цистиновых конкрементов

Методы лечения	LE	GR
Разведение мочи Рекомендуется большое потребление жидкости, чтобы суточный диурез был не менее 3 л. Для этого следует выпивать не менее 150 мл жидкости в час	3	B
Подщелачивание При экскреции цистина < 3 ммоль/сутки следует назначать цитрат калия 3–10 ммоль 2–3 раза в день для получения pH > 7,5	3	B
Комплексообразование с цистином При экскреции цистина > 3 ммоль/сутки или неэффективности других методов — тиапро-нин 250–2000 мг/сутки. Каптоприл 75–100 мг/сутки	3	B

«Эспарма». Это комбинированный препарат цитрата натрия и калия гидрокарбоната, эффективность которого подтверждена многочисленными исследованиями [8]. Блемарен дозируется индивидуально, средняя суточная доза может составлять 6–18 г действующего вещества (2–6 шипучих таблеток в сутки). Шипучие таблетки растворяются в воде или фруктовом соке. Суточная доза распределяется на 3 равные части, которые принимают в течение дня (например, в 8:00, 14:00, 21:00). Контроль за эффективностью Блемарена осуществляют путем определения pH свежей мочи 3 раза в сутки перед очередным приемом препарата. Для этого используют стандартные индикаторные полоски, вложенные в каждую упаковку. Длительность лечения не ограничена.

Список литературы

1. *European Urology*. — 2012, August 62(2).
2. Türk C. (chair), Knoll T. (vice-chair), Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. *European Association of Urology. Guidelines on urolithiasis*. — 2013.
3. *Руководство Европейской ассоциации урологов 2013 по уролитуазу (сокращенное изложение)* // *Почки*. — 2013. — № 4. — С. 44–54.
4. Lojanapiwat B., Tanthanuch M., Pripathanont C., Ratchanon S., Srinualnad S., Taweemonkongsap T., Kanyok S., Lammongkolkul S. *Alkaline citrate reduces stone recurrence and regrowth after shockwave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy* // *Int. Braz. J. Urol.* — 2011 Sep–Oct. — 37(5). — 611–6.
5. Allie-Hamdulay S., Rodgers A.L. *Prophylactic and therapeutic properties of a sodium citrate preparation in the management of calcium oxalate urolithiasis: randomized, placebo-controlled trial* // *Urol. Res.* — 2005 May. — 33(2). — 116–24. *Epub 2005 May 4.*
6. Kato Y., Yamaguchi S., Yachiku S., Nakazono S., Hori J., Wada N., Hou K. *Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis* // *Urology*. — 2004 Jan. — 63(1). — 7–11; discussion 11–2.
7. Chen Y.T., Hsuan S.L., Jiann B.P., Chou C.C., Chang S.C., Lee Y.F., Chien M.S., Lee W.C., Tsai F.J., Liao J.W. *Effects of sodium citrate on melamine-cyanuric acid mixture-induced urolithiasis*

in rats // *Clin. Chim. Acta.* — 2013 Sep 23. — 424. — 76–82. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.016. *Epub 2013 May 28.*

8. Шнонь Е.В., Султанова Е.А. *Цитратная терапия мочекаменной болезни* // *Фарматека*. — 2012. — № 4. — С. 10–13.

9. Fink H.A., Akornor J.W., Garimella P.S. et al. *Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials* // *Eur. Urol.* — 2009. — 56(1). — 72–80.

10. Siener R., Ebert D., Nicolay C. et al. *Dietary risk factors for hyperoxaluria in calcium oxalate stone formers* // *Kidney Int.* — 2003. — 63(3). — 1037–1043.

11. Siener R., Glatz S., Nicolay C. et al. *The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation* // *Obes. Res.* — 2004. — 12(1). — 106–113.

12. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. *Diagnosis and metaphylaxis of stone disease. Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the upcoming German Urolithiasis Guideline* // *World J. Urol.* — 2005. — 23(5). — 309–323.

13. Wabner C.L., Pak C.Y. *Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors* // *J. Urol.* — 1993. — 149(6). — 1405–1408.

14. Gettman M.T., Segura J.W. *Struvite stones: diagnosis and current treatment concepts* // *J. Endourol.* — 1999 Nov. — 13(9). — 653–8.

15. Straub M., Strohmaier W.L., Berg W. et al. *Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline* // *World J. Urol.* — 2005 Nov. — 23(5). — 309–23.

16. Coe F.L., Evan A., Worcester E. *Kidney stone disease* // *J. Clin. Invest.* — 2005 Oct. — 115(10). — 2598–608.

17. Wagner C.A., Mohebbi N. *Urinary pH and stone formation* // *J. Nephrol.* — 2010 Nov–Dec. — 23(Suppl. 16). — S165–9.

18. Takei K., Ito H., Masai M. et al. *Oral calcium supplement decreases urinary oxalate excretion in patients with enteric hyperoxaluria* // *Urol. Int.* — 1998. — 61(3). — 192–5.

19. Ettinger B., Citron J.T., Livermore B., Dolman L.I. *Chlorthalidone reduces calcium oxalate calculous recurrence but magnesium hydroxide does not* // *J. Urol.* — 1988 Apr. — 139(4). — 679–84.

20. Ohkawa M., Tokunaga S., Nakashima T. et al. *Thiazide treatment for calciopathichypercalciuria* // *Br. J. Urol.* — 1992 Jun. — 69(6). — 571–6.

21. Wilson D.R., Strauss A.L., Manuel M.A. *Comparison of calcium nephrolithiasis* // *Urol. Res.* — 1984. — 12. — 39–40.

Підготував: Домбровський Я.А.,
Київська городська лікарня № 18
Получено 20.01.14 □

Швидкорозчинні шипучі таблетки **Блемарен**[®]

Для лікування,
профілактики та метафілактики
сечокам'яної хвороби



- Оптимізує рівень pH сечі
- Сприяє розчиненню сечокислих та змішаних конкрементів
- Використовується для підготовки до ДЛТ
- Дозволяє контролювати ефективність лікування за допомогою індикаторних смужок

Р. н. № UA/9419/01/01

Інформація для професійної діяльності медичних працівників. Склад: кислота лимонна безводна 1197 мг, тринатрію цитрат безводний 835,5 мг, калію гидрокарбонат 967,5 мг. Лікарська форма. Таблетки шипучі. Замовник: Еспарма ГмбХ. Виробник: Альфамаед Фарміе Арзнейміттель ГмбХ, Хілдербранд 12, 37081 Геттінген, Німеччина. Фармакологічна група. Засоби, що сприяють розчиненню сечових конкрементів. Показання. Літотиз уратних конкрементів у сечових шляхах і профілактика їх первинного та повторного утворення; літотиз змішаних уратно-оксалатних конкрементів; профілактика кальцій-оксалатних; ошукнення сечі при проведенні цитостатичної терапії під час застосування урикозуричних препаратів, при лікуванні пацієнтів із дистонічними конкрементами, а також при нирковому каналцевому асидозі із фосфатним літазом; як допоміжний засіб при лікуванні плеруральних зльоторами континіоксидази (наприклад, при подагрі), як ад'ювант у складі комбінованої симптоматичної терапії початкової порфірії шкіри. Протипоказання. Порушення екскреторної функції нирок, ГНН, ХНН у фазі декомпенсації; гострі порушення КОР (метаболічний ацидоз); інфекції сечових шляхів, спричинені бактеріями, які розщеплюють сечовину (небезпека утворення струтінних конкрементів); суворя безсольова дієта; періодичний плеркалісмічний параліз. Побічні ефекти. У деяких випадках можлива поява шлунково-кишкових розладів у вигляді до них пацієнтів (відрижка, печія, біль у животі, метеоризм, дарек). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: аул. Раїси Окліної, 117, м. Київ, 02002. www.esparma.com.ua

ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ ЦИТРАТНОЇ ТЕРАПІЇ

esparma[®]

www.esparma.com.ua

ПОВЕРТАЮЧИ ПЕЧІНЦІ ЧИСТОТУ!



Hellp, S.A.
Greece

СТЕАТЕЛЬ

STEATEL

ПОКАЗАНИЙ ПРИ СТАНАХ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПЕРВИННОЮ ТА ВТОРИННОЮ КАРНІТИНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ¹:

- Жирова дистрофія печінки (стеатоз)
- Хронічний гепатит (стеатогепатит), алкогольні ураження печінки
- Гострі порушення обміну речовин
- Інтوکсикаційний синдром, в т.ч. спричинений алкоголем та медикаментами
- Ожиріння, атерогенна дисліпідемія, метаболічний синдром
- Хронічна печінкова недостатність



ЛІКУВАННЯ СТЕАТОЗУ І СТЕАТОГЕПАТИТУ – ПОПЕРЕДЖЕННЯ РОЗВИТКУ ФІБРОЗУ ТА ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Стеатель розчин оральний 1 мл/100 мг флакони для перорального прийому по 10 мл № 10

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹:

- для дорослих: 1000 - 3000 мг на добу за 30 хвилин до їжі в 1–3 прийоми всередину;

- для дітей: 50–100 мг/кг на добу. Тривалість курсу лікування до 3 місяців.

Стеатель розчин для в/в ін'єкцій та інфузій 1 мл/200 мг ампули по 5 мл № 5

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ:

- При гострому порушенні регулювання обміну речовин по 50-100 мг/кг маси тіла 3-4 рази на добу.

- При вторинній недостатності карнітину по 10-20 мг/кг маси тіла на добу.

-Carnitine

Склад лікарського засобу: 1 флакон містить 1 мл орального розчину (100 мг левокарнітину); допоміжні речовини: кислота яблучна, метилпарабен (E 218), пропілпарабен (E 216), сахарин натрію, ароматизатор «Альпельєн», вода очищена. 1 ампула містить 1 мл розчину (200 мг левокарнітину); допоміжні речовини: кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій. Показання для застосування. Оральний розчин: первинна (вроджена) недостатність карнітину; вторинна недостатність карнітину; кардіоміопатія. Розчин для ін'єкцій: гостре порушення регулювання обміну речовин. Вторинна карнітинова недостатність, у тому числі у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі, з термінальною стадією ниркової недостатності. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Інформація для спеціалістів. Р.П. № UA/12945/01/01.

Р.П. UA/12945/02/01, 1. Інструкція для медичного застосування препарату Стеатель.
Назва і місцезнаходження виробника. Хелп, С.А., Педіні Іоанніно, Іоанніно 45501, Греція.
На замовлення ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», Україна, м. Київ, вул. Котельницька, 1, оф. 97.

PRO PHARMA

ИВАНОВА М.Д.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

РОЛЬ ЛЕВОКАРНИТИНА В СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ И ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

L-карнитин (лат. *levocarnitinum*, другие названия — л-карнитин, левокарнитин, витамин В_Т, витамин В₁₁) — природное вещество, родственное витаминам группы В.

В отличие от витаминов карнитин синтезируется в организме человека, поэтому его иногда называют витаминоподобным веществом [1].

Карнитин оказывает непосредственное влияние на метаболизм жирных кислот, облегчая их поступление в митохондрии клеток и предоставляя таким образом субстрат для окислительных процессов и образования энергии. Эти процессы являются звеном цикла Кребса, который представляет собой ключевой этап дыхания клеток [2].

Жирные кислоты используются в качестве субстрата образования энергии во всех тканях, кроме головного мозга. При избыточном поступлении жирных кислот карнитин облегчает и усиливает их утилизацию. Проще говоря, карнитин — это вещество, которое помогает организму превращать жир в энергию. В норме оно образуется в печени и почках и накапливается в скелетных мышцах, сердце, головном мозге и сперме [3].

Синтез левокарнитина требует участия витаминов С, В₃, В₆, В₉, В₁₂, железа, лизина, метионина и ряда ферментов. В норме организм способен самостоятельно обеспечить необходимый уровень карнитина, однако существует ряд патологических состояний и врожденных дефектов, при которых уровень выработки карнитина организмом снижен. В таких случаях используются препараты карнитина для коррекции метаболических нарушений.

К врожденным нарушениям обмена веществ с первичной и вторичной недостаточностью карнитина относятся глутаровая ацидурия, метилмалоновая ацидурия, пропионовая ацидемия, недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы и другие. Первичный дефицит наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в виде печеночной энцефалопатии, нарушения сердечной деятельности, угнетения высшей нервной деятельности. Вторичный дефицит карнитина лежит в основе различных миопатий. Оба варианта напрямую или опосредованно могут привести к развитию почечной недостаточности.

Приобретенный дефицит карнитина может возникнуть при нарушении синтетических функций организма — по причине заболеваний печени и/или почек, при недостаточном питании, повышенном расходе (стресс, интоксикация, физические нагрузки, беременность), повышенном выделении (потеря при гемодиализе), нарушении усвоения (панкреатическая недостаточность).

Поступление карнитина с пищей возможно при потреблении мяса, птицы, рыбы, молочных продуктов.

Рекомендуемая суточная доза L-карнитина составляет:

- для взрослых — до 300 мг;
- для детей от 7 до 18 лет — 100–300 мг.

Недостаточность карнитина определяется биохимическим методом по сверхнизкой концентрации свободного карнитина в плазме менее 20 мкмоль/л через неделю после приема препарата и может проявляться одновременно низкими концентрациями в тканях и/или моче.

В качестве вспомогательного средства карнитин применяется для роста мышечной массы (анаболическое действие) и активации жирового обмена, в роли антигипоксического и антиоксидантного агента. Карнитин активизирует распад жиров, стимулирует окисление жирных кислот, участвует в транспорте их в митохондрии, уменьшает таким образом накопление жира в тканях, способствует снижению содержания в организме холестерина. Анаболическое действие карнитина проявляется в участии в синтезе аминокислот и обмене фосфолипидов, он повышает выносливость, восстановительные способности организма, усиливает прирост мышечной ткани.

Еще одна важная функция вещества — дезинтоксикационная. Карнитин помогает организму избавляться от отходов, возникающих при окислительном разложении сложных веществ (в том числе липидов). Антиоксидантное действие вещества способствует детоксикации ксенобиотиков, имея особое значение

© Иванова М.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

при интоксикации организма и нарушении функции печени и/или почек.

Карнитин имеет широкое применение в различных отраслях медицины, выступая как в роли пищевой добавки, так и в качестве дополнения к существующей терапии.

Области применения:

— общие: способствует росту и развитию организма, снижает чувство голода и слабости, снижение веса за счет усиленного расхода жиров, анаболический эффект (наращивание мышечной массы), повышение энергии, увеличение резистентности организма, антиоксидантное действие, замедление деминерализации костей;

— кардиология: дополнение к схеме лечения стенокардии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, восстановление после ишемических событий;

— гастроэнтерология: хроническая печеночная недостаточность, цирроз печени, жировой гепатоз, анацидный и гипоацидный гастрит; жировая дистрофия;

— нефрология/урология: хроническая почечная недостаточность, интоксикационный синдром, сопроводительная терапия для пациентов, находящихся на гемодиализе, жировая дистрофия почек, нарушение сперматогенеза;

— эндокринология: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, ожирение, тиреотоксикоз, метаболический синдром, нарушение роста у детей;

— неврология: инсульт, энцефалопатия, болезнь Альцгеймера, полинейропатия;

— хирургия: дооперационная подготовка и послеоперационное восстановление;

— витальные функции: укрепление иммунитета, усиление когнитивной функции, интенсивная физическая нагрузка, истощение, синдром хронической усталости, абстинентный синдром и др.

Существует серия клинических исследований, доказывающих снижение уровня карнитина в организме при различных заболеваниях.

При сердечной недостаточности различными исследованиями было установлено снижение общего уровня карнитина в миокарде от 60 до 42 % от нормы. Уменьшение уровня карнитина проявлялось снижением функции сердца, оксидативным стрессом и повышенным уровнем гликолиза. Лечение карнитином позволило усилить гликолиз и, как следствие, восстановить функцию сердца, уменьшить явления оксидативного стресса. Другие исследования продемонстрировали, что левокарнитин уменьшает степень повреждения миокарда после ишемии и улучшает реперфузию путем сокращения токсичного эффекта высокого уровня свободных жирных кислот (возникает вследствие ишемии), а также путем улучшения метаболизма углеводов. Помимо повышения уровня транспорта жирных кислот в митохондрии левокарнитин снижает внутримитохондриальное соотношение ацетил-КоА и свободного КоА, таким образом

повышая окислительную активность. Доставка карнитина и насыщение им миокарда позволяет предотвратить потерю высокоэнергетических фосфатных депо, снизить явления ишемического повреждения и улучшить восстановление миокарда в итоге.

Клинически карнитин показал противоишемические, антиангиоспастические, антиангинальные свойства. Механизм этих улучшений был установлен после оценки биохимических анализов крови 472 пациентов.

Механизм снижения явлений ишемии и реперфузии включает несколько этапов и может быть спроецирован на большинство органов и систем человека:

— предотвращение накопления длинноцепочечного ацил-КоА, способствующего выработке свободных радикалов поврежденными вследствие гипоксии митохондриями;

— улучшение восстановительных механизмов мембранных фосфолипидов, поврежденных вследствие оксидативного стресса;

— подавление аритмии;

— снижение уровня запущенного ишемией апоптоза.

Доказано снижение уровня карнитина в миокарде у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [4–6].

Развитие **стеатоза печени** связывают с карнитиновой недостаточностью, что также связано с дисфункцией митохондрий. Существуют исследования об использовании L-карнитина в качестве нового дополнения к лечению неалкогольного стеатогепатита. Было проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием 80 пациентов с клиническим диагнозом неалкогольного стеатогепатита. Результатом было улучшение биохимических показателей крови: показателей печеночных ферментов (достоверное снижение показателей АСТ ($P = 0,000$), АЛТ ($P = 0,000$), ГГТП ($P = 0,007$) в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета»), липидного профиля (через 24 недели после начала исследования произошло достоверное снижение уровня общего холестерина ($P = 0,000$) и холестерина липопротеидов низкой плотности), также наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии ($P = 0,000$), инсулинорезистентности ($P = 0,000$), С-реактивного белка ($P = 0,004$) и TNF- α ($P = 0,000$) в группе «L-карнитин + диета» в сравнении с исходными показателями и группой «плацебо + диета» [7].

Другие исследования показали результаты в виде значительного снижения уровня сывороточного амиака и явлений печеночной энцефалопатии [8].

Также существуют исследования, подтверждающие позитивный эффект карнитина при лечении отравления вальпроевой кислотой (противоэпилептическое, миорелаксирующее, седативное средство) и гепатотоксичности, индуцированной этим препаратом при лечении биполярных аффективных расстройств [9].

Показана эффективность карнитина и при **периферической нейропатии**, в том числе диабетической и алкогольной.

Отдельно было изучено влияние карнитина на устранение физической и ментальной усталости у пожилых лиц. Это было двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием 66 пациентов. Пациенты из группы карнитина показали улучшенные показатели снижения жировой массы ($P < 0,01$), улучшенный набор мышечной массы ($P < 0,01$), а также улучшенные показатели длинноцепочечного ацилкарнитина и короткоцепочечного карнитина плазмы крови ($P < 0,001$) [10].

Все исследования подчеркивают отдельно тот факт, что последующий гидролиз соединений ацил-КоА до свободных кислот является причиной ацидоза, который может угрожать жизни пациента. Левокарнитин нейтрализует соединения ацил-КоА, превращая его в ацилкарнитин, который быстро выводится из организма. Таким образом, карнитин эффективен при различных видах интоксикации (медикаментозной, алкогольной, интоксикации ксенобиотиками).

Карнитин повышает устойчивость к оксидативному стрессу, подавляя фермент, активирующий повреждение ДНК клетки [11].

Учитывая все возможные позитивные эффекты карнитина, особого внимания заслуживает рассмотрение его роли в лечении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в частности находящихся на гемодиализе (ГД).

Поскольку почки продуцируют карнитин, заболевания почек могут приводить к истощению его природных запасов в организме. Для пациентов с ХБП, пребывающих на ГД, это явление неизбежно. Кроме позитивных эффектов карнитина на здоровый организм, существует ряд осложнений ГД, при коррекции которых препарат может быть использован в качестве вспомогательной терапии.

Осложнения гемодиализа делятся на две группы:

— связанные с лечением: гипотензия, мышечные судороги, тошнота и рвота, прилив крови к лицу, головная боль, зуд, боль в груди, лихорадка и другие;

— связанные с аппаратом ГД: воздушная эмболия, гемолиз, гипер- и гипотермия, кровопотеря, нарушения нервной проводимости.

Было проведено множество исследований, изучающих статус карнитина у пациентов с ХБП, находящихся на ГД [12]. Было доказано, что, кроме сниженной продукции карнитина при ХБП, происходит также его потеря при ГД, так как он свободно проходит через диализную мембрану. При этом терялось от 27 до 68 %, что составило 190–2100 ммоль за сессию. Анализ учитывал разницу плазменного/сывороточного уровня карнитина у пациентов до и после ГД [13].

Следующее исследование подтверждает, что у 49 % пациентов, пребывающих на ГД, уровень карнитина в плазме крови ниже нормального уровня, а соотношение «ацилкарнитин — свободный карнитин» выше 0,4 у 47 % пациентов. Время, проведенное на ГД, коррелирует со снижением уровня карнитина плазмы крови и концентрации его в мышцах, хотя до ГД уровни карнитина в сыворотке крови повышены из-за нарушенной

его экскреции [14]. Существуют данные о корреляции уровня общего карнитина плазмы крови с уровнем креатинина из поступающего в пищу белка [15, 16].

В новых исследованиях наблюдалось позитивное влияние карнитина на гемодинамический статус пациентов, находящихся на хроническом ГД. Слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с контролем функции сердца через три месяца показало, что концентрация свободного карнитина и ацилкарнитина существенно повысилась — с $22,3 \pm 7,1$ до $140,3 \pm 57,5$ ммоль/л и с $15,8 \pm 2,8$ до $94,8 \pm 50,4$ ммоль/л соответственно в группе пациентов, получавших карнитин. Фракция выброса также существенно повысилась — с $61,8 \pm 16,0$ до $64,4 \pm 13,8$ % ($P < 0,05$) в группе карнитина, хотя, по данным эхографии, в двух группах пациентов — получавших и не получавших карнитин — существенной разницы выявлено не было. Частота эпизодов гипотензии также достоверно снизилась — с $4,0 \pm 1,7$ до $1,3 \pm 0,9$ раза в месяц ($p < 0,05$) [17].

Хороший эффект карнитин продемонстрировал в исследовании, изучающем осложнения, связанные с процедурой ГД, — гипотензию и мышечные судороги. Были опубликованы результаты плацебо-контролируемого рандомизированного исследования у пациентов с терминальной ХБП, находящихся на ГД. Исследование проводилось в несколько этапов, и в заключение карнитин показал позитивное влияние на снижение частоты мышечных судорог (ДИ 95%, $P = 0,05$) [18].

Еще одно исследование констатировало, что уровень карнитина в плазме у пациентов с ХБП на ГД не коррелирует с уровнями карнитина в скелетных мышцах [19]. Было установлено, что концентрации общего и свободного карнитина в мышцах снизились, но соотношение общего и свободного карнитина оставалось в норме; была выявлена корреляция между снижением уровней общего и свободного карнитина и продолжительностью диализа; отсутствие взаимосвязи концентрации карнитина в плазме крови и мышцах.

Влияние карнитина на коррекцию анемии как еще одного осложнения ХБП стало изучаться после появления препаратов эритропоэтина (ЭПО) в связи с тем, что некоторые авторы предположили, что снижение плазменного уровня карнитина снижает ответ пациентов на терапию ЭПО [20, 21].

Множественные исследования (Hurot и др.) обнаружили повышение потребления ЭПО и более успешную коррекцию анемии у пациентов с ХБП на ГД при употреблении карнитина, а также позитивный эффект на липидный профиль: снижение уровня общего холестерина, соотношения ЛПВП и ЛПНП, улучшение функции миокарда, снижение симптомов аритмии и астении, мышечной слабости.

Влияние на снижение веса в данных исследованиях не было доказано [21].

В 2003 году National Kidney Foundation была проведена конференция, посвященная консенсусу по карнитину (The Carnitine Consensus Conference), результаты которой были опубликованы в American Journal

of Kidney Disease [22]. Результаты конференции позволили сделать несколько выводов:

— несмотря на сравнительно небольшое количество исследований, посвященных изучению и доказательству эффекта карнитина у пациентов с ХБП на ГД, специалисты все же склоняются к назначению препарата данным больным, учитывая множество положительных эффектов на осложнения ГД и снижение нежелательных эффектов ГД у пациентов с ХБП;

— много исследований, доказывающих значительное снижение нежелательного гипотензивного эффекта у пациентов с ХБП на ГД;

— рекомендовано оценивать уровень улучшений в результате применения данного препарата каждые три месяца на протяжении лечения пациентов с ХБП на ГД.

Хотя руководства K-DOQI не декларируют рекомендации по назначению карнитина пациентам с ХБП на ГД, его использование в качестве дополнительной терапии ввиду множества положительных влияний на осложнения ГД может быть многообещающим [24].

Пациенты, находящиеся на ГД, могут получать карнитин и пероральным, и внутривенным путем. Уровни карнитина в мышечной ткани повышаются на 60–200 % через 6 недель использования. Данных о токсичности опубликовано не было [15].

Стеатель (левокарнитин) — современный доступный на украинском рынке препарат с улучшенной биодоступностью, выпускается в двух формах — раствор для перорального применения и раствор для инъекций. Рекомендованная стартовая доза составляет 10–20 мг/кг, препарат вводится медленно в течение 2–3 минут болюсной инъекцией в/в после каждого сеанса диализа, при проведении 3 процедур гемодиализа в неделю. В перерывах между сеансами диализа показано использование перорального раствора 2 г в сутки. Первоначальный курс терапии составляет 3 месяца. В то же время следует помнить, что терапия Стеателем относится к заместительной терапии существующего дефицита, потому частота курсов и их длительность строго не регламентируются и определяются индивидуально.

Таким образом, применение карнитина в качестве лекарственного средства, влияющего на различные звенья метаболизма, обладающего анаболическим, антиоксидантным, антигипоксическим действием, обосновано и показано для лечения больных с хронической почечной недостаточностью.

Список литературы

1. Levocarnitine — Compound Summary // PubChem. The National Library of Medicine. — 01.06.2005.
2. Berg J.M. Biochemistry. — 5th ed. — WH Freeman and Company, 2002. — 476 p. ISBN 0-7167-4684-0.
3. Carnitine (L-carnitine). — University of Maryland Medical Center. <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/carnitine-levocarnitine#ixzz2rihuKRqv>
4. Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G., Mele D., Fucili A., Ceconi C. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // Ann. NY Acad. Sci. — 2004 Nov. — 1033. — 79-91.
5. Tom L. Broderick, George Panagakis, Denise DiDomenico, James Gamble, Gary D. Lopaschuk, Austin L. Shug, Dennis J. Paulson. L-Carnitine

improvement of cardiac function is associated with a stimulation in glucose but not fatty acid metabolism in carnitine-deficient hearts // Cardiovasc. Res. — 1995. — 30(5). — 815-820. doi: 10.1016/S0008-6363(95)00111-5.

6. James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Hassan Fares, Arthur R. Menezes, and James H. O'Keefe. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis // Mayo Foundation for Medical Education and Research // Mayo Clin. Proc. — 2013.

7. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M., Avitabile T., Li Volti G., Galvano F. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis — a randomized and controlled clinical trial // Am. J. Gastroenterol. — 2010 Jun. — 105(6). — 1338-45. doi: 10.1038/ajg.2009.719. Epub 2010 Jan 12.

8. Qian Jiang, Gang Jiang, Ke-qing Shi, Hong Cai, Yi-xin Wang, Ming-hua Zheng. Oral Acetyl-L-Carnitine treatment in hepatic encephalopathy: view of evidence-based medicine // Annals of Hepatology. — 2013. — 12(5). — 803-809.

9. Felker D., Lynn A., Wang S., Johnson D.E. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. — 2014 Jan. 22 [Epub ahead of print].

10. Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M.P., Vacante M., Colonna V., Motta M. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2007 Dec. — 86(6). — 1738-44.

11. Berni A., Meschini R., Filippi S., Palitti F., De Amicis A., Chessa L. L-carnitine enhances resistance to oxidative stress by reducing DNA damage in Ataxia telangiectasia cells // Mutat Res. — 2008 Feb. 29. — 650(2). — 165-74. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.11.008. Epub 2007 Dec. 8.

12. Charles Chazot. Carnitine supplementation in hemodialysis patients. <http://www.uninet.edu/cin2003/conf/chazot/chazot.html>

13. Ahmad S. L-carnitine in dialysis patients // Semin. Dial. — 2001. — 14. — 209-217.

14. Hiatt W.R., Koziol B.J., Shapiro J.I., Brass E.P. Carnitine metabolism during exercise in patients on chronic hemodialysis // Kidney Int. — 1992. — 41. — 1613-1619.

15. Chazot C., Jean G., Vo Van C., Charra B., Terrat J.C., G.L. Serum carnitine as a marker of protein malnutrition (Abstract) // J. Am. Soc. Nephrol. — 1997. — 8. — 230A.

16. Constantin-Teodosiu D., Young S., Wellock F., Short A.H., Burden R.P., Morgan A.G., Greenhaff P.L. Gender and age differences in plasma carnitine, muscle strength, and exercise tolerance in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — 17. — 1808-1813.

17. Kudoh Y., Aoyama S., Torii T., Chen Q., Nagahara D., Sakata H., Nozawa A. Hemodynamic stabilizing effects of L-carnitine in chronic hemodialysis patients // Cardiorenal. Med. — 2013 Oct. — 3(3). — 200-7. doi: 10.1159/000355016. Epub 2013 Sep. 27.

18. Lynch K.E., Feldman H.I., Berlin J.A., Flory J., Rowan C.G., Brunelli S.M. Effects Of L-Carnitine On Dialysis-Related Hypotension And Muscle Cramps: A Meta-Analysis. Source // Am. J. Kidney Dis. — 2008 Nov. — 52(5). — 962-71. PMID: 18706751.

19. Debska-Slizien A., Kawecka A., Wojnarowski K., Prajs J., Malgorzewicz S., Kunicka D., Zdrojewski Z., Lysiak-Szydłowska W., Lipinski J., Rutkowski B. Correlation between plasma carnitine, muscle carnitine and glycogen levels in maintenance hemodialysis patients // Int. J. Artif. Organs. — 2000. — 23. — 90-96.

20. Labonia W.D. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — 26. — 757-764.

21. Hurot J.M., Cucherat M., Haugh M., Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — 13. — 708-714.

22. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference Practice Recommendations // American Journal of Kidney Diseases. — 2003. — 41. — 868-876.

23. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — 35. — S1-140.

Получено 12.01.14 □

Vivencio BARRIOS, Carlos ESCOBAR
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain

АЗИЛСАРТАН МЕДОКСОМИЛ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЙ БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА?

Резюме. Введение. Азилсартан медоксомил — новейший блокатор рецепторов ангиотензина, позиционируемый как средство для лечения артериальной гипертензии. **Целью** настоящей статьи является обзор доступной информации о данном препарате в монотерапии либо в комбинации с другими гипотензивными средствами при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы. В рамках исследования был произведен поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE. Поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE производился по медицинским предметным рубрикам и таким ключевым словам, как «азилсартан», «азилсартан медоксомил», «блокаторы рецепторов ангиотензина», «ангиотензин-рениновая система», «артериальная гипертензия». Библиографические списки найденных статей также были тщательно изучены с целью поиска дополнительных исследований. Поиск проводился без языковых ограничений.

Экспертное мнение. Азилсартан медоксомил обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT1, что может объяснять его более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с другими препаратами, такими как рамиприл, кандесартан, валсартан и олмесартан, без увеличения частоты побочных эффектов.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина, гипотензивная терапия, азилсартан медоксомил, контроль уровня артериального давления, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система.

Введение

Артериальная гипертензия является одним из наиболее значимых факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Согласно более ранним сообщениям уровень артериального давления (АД) у лиц среднего и пожилого возраста значительно и прямым образом связан с величиной сосудистой и общей смертности. Так, у лиц в возрасте 40–69 лет повышение систолического АД на каждые 20 мм рт.ст. либо диастолического АД на каждые 10 мм рт.ст. связано с более чем двукратным повышением риска смерти от инсульта либо ишемической болезни сердца [2]. Кроме того, артериальная гипертензия является крайне распространенным состоянием. Несмотря на то что более трети взрослого населения страдает артериальной гипертензией и эта цифра интенсивно увеличивается с возрастом, в последние годы значительно возросло число лиц молодого возраста с артериальной гипертензией [3]. Более того, согласно последним оценкам распространение артериальной гипертензии у детей в США составляет 3–5 % [4].

Следует отметить, что снижение цифр АД до рекомендованного целевого уровня ассоциировалось с уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Например, среди пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца сни-

жение риска инфаркта миокарда на 32 % (отношение рисков (ОР) 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48–0,70) и снижение риска инсульта на 50 % (ОР 0,50; 95% ДИ 0,37–0,67) имели пациенты с более высоким процентом визитов к врачу, во время которых АД находилось на адекватном уровне [5]. Необходимым условием является достижение целевых цифр АД, а не только применение гипотензивных препаратов [6].

К сожалению, несмотря на всемирное улучшение контроля уровня АД в последние годы, у значительного числа пациентов АД все еще выходит за рамки рекомендованных целевых значений. Согласно данным Национальной программы проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Surveys), за последнее десятилетие доля пациентов, должным образом контролирующихся свое АД, среди взрослого населения США с артериальной гипертензией выросла с 29 до 47 % (с 45 до 60 % среди населения с артериальной гипертензией, получающего лечение) [7]. В Канаде соответствующие значения возросли с 13 % в 1992 году до 64 % в 2009 году [8]. Аналогичные тенденции наблюдаются в Европе [9–11]. Одной из основных причин данных благоприятных изменений было более частое назначение комбинированной терапии, однако следует отметить, что в основе лечения большинства пациентов, за ис-

ключением пациентов с низким риском, должно лежать применение препаратов, блокирующих работу ренин-ангиотензиновой системы [12–14].

Данная рекомендация вполне обоснованна, так как ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет ключевую роль в регуляции АД [15]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) являются наиболее распространенными ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, широко назначаемыми в клинической практике для лечения артериальной гипертензии [15]. Тем не менее некоторые исследования демонстрируют значительно возросшую за последние годы частоту назначений БРА на фоне относительно постоянной частоты назначения иАПФ для лечения артериальной гипертензии [9, 16].

В клиническом исследовании ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) БРА телмисартан был эквивалентен иАПФ рамиприлу по снижению частоты сердечно-сосудистых событий среди населения с высоким уровнем риска, однако телмисартан характеризовался лучшей переносимостью [17]. Данный факт приобретает особую важность вви-

ду того, что пациенты с непереносимостью иАПФ были исключены из данного исследования до его начала [17]. Также с целью оценки преимуществ лечения во время изучения отдаленных результатов следовало исключить возможность досрочного завершения терапии. Данное условие приобретает особую важность при лечении хронических состояний, таких как артериальная гипертензия. Фактически же при включении в комбинированную первичную конечную точку ONTARGET досрочного прекращения медикаментозной терапии вследствие развития побочных явлений существовала тенденция к уменьшению числа событий у пациентов, принимавших телмисартан [18].

С другой стороны, в рамках ONTARGET сердечно-сосудистые события продолжали возникать, несмотря на назначение БРА либо иАПФ [17]. Данный факт указывает на недостаточность назначения настоящей медикаментозной терапии для обеспечения полноценной защиты пациентов с артериальной гипертензией. В связи с этим для лечения пациентов с артериальной гипертензией на рынок был выведен азилсартан, новый БРА.

В настоящей статье мы представляем наиболее современную и надежную информацию о дан-

Название препарата	Азилсартан медоксомил
Фаза	Присутствует на рынке
Показания к применению	Лечение эссенциальной артериальной гипертензии
Фармакологическое описание	Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое при пероральном применении быстро гидролизуется до активного компонента — азилсартана. Азилсартан обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT1 преимущественно благодаря его 5-оксо-1,2,4-оксадиазол компоненту.
Способ назначения	Перорально
Химическая структура	Азилсартан медоксомил: (5-Метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метил 2-этокси-1-[[2'-(5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-бифенилил]метил]-1Н-бензимидазол-7-карбоксилат
Базовые клинические исследования	[27–31]

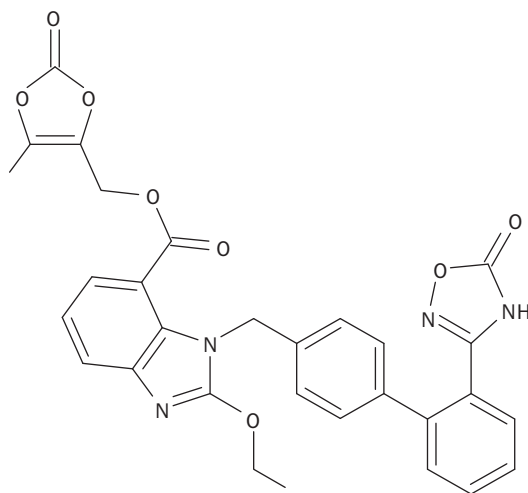


Рисунок 1. Краткая информация о препарате



**Ранний
и надежный**

контроль АД
по сравнению с
валсартаном¹

24-часовой

контроль АД²

**Больше
пациентов достигает**

целевого АД^{3,4}



Эдарби

азилсартан медоксомил

Осознай необходимость



1. Sica D., et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens 2011;13:467-472. 2. White WB et al. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. // Hypertension 2011;57:413-420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens 2011;13:467-472. 4. Bönner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479-86.

Действующее вещество: azilsartan medoxomil. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** антагонисты ангиотензина II прямого действия. **Показания:** лечение эссенциальной гипертензии у взрослых. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II за счет блокады рецепторов AT₁. Фармакокинетика: биодоступность азилсартана медоксомила 60%. Максимальная концентрация азилсартана в плазме (C_{max}) достигается через 1,5-3 часа. Пища не влияет на биодоступность азилсартана. Период полувыведения составляет около 11 часов. **Отпускается:** по рецепту. **Р.с. МЗ Украины:** № UA/13312/01/01, UA/13312/01/02, UA/13312/01/03 от 12.11.13. **Производитель:** Takeda Ирландия Лтд, Ирландия.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских работников для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Тakeda Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ном препарате с клинической точки зрения. С этой целью был произведен поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE. Поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE производился по медицинским предметным рубрикам и таким ключевым словам, как «азилсартан», «азилсартан медоксомил», «блокаторы рецепторов ангиотензина», «ангиотензин-рениновая система», «артериальная гипертензия». Библиографические списки найденных статей также были тщательно изучены с целью поиска дополнительных исследований (рис. 1). Поиск проводился без языковых ограничений.

Фармакологические свойства азилсартана

Азилсартан медоксомил является пролекарством, которое при пероральном приеме быстро гидролизуется до активного компонента — азилсартана. Различные исследования демонстрируют, что азилсартан обладает значительно выраженной и постоянной способностью ингибировать связывание ангиотензина II с рецепторами AT₁, преимущественно благодаря его компоненту 5-оксо-1,2,4-оксадиазол, что в некоторой степени объясняет его более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с другими БРА [19–24].

Ожидаемая биодоступность при пероральном приеме составляет ~ 60 %, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5–3 часа после перорального приема. Важно, что прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана. Более 99 % азилсартана связывается с белками плазмы, преимущественно с сывороточным альбумином (табл. 1) [24].

Азилсартан преимущественно метаболизируется с помощью CYP2C9, преобразование идет до двух первичных метаболитов: основного метаболита М-II и второстепенного метаболита М-I. Ни один из метаболитов не обладает фармакологической активностью, характерной для азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет ~ 11 часов, почечный клиренс — ~ 2,3 мл/мин (табл. 1) [24].

Фармакокинетические свойства азилсартана не имеют значительных отличий у пациентов различного возраста. Нет необходимости в корректировании дозировки препарата у пациентов с незначительной либо умеренной почечной недостаточностью, однако у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с тяжелой почечной недостаточностью либо ее терминальной стадией пре-

парат следует применять с осторожностью. Следует отметить, что азилсартан не устраняется из системного кровотока при гемодиализе [24]. Тем не менее недавнее исследование, направленное на оценку влияния почечной недостаточности на фармакокинетику азилсартана и его основного метаболита М-II, не выявило необходимости в корректировании дозировки азилсартана у пациентов с различными степенями почечной недостаточности, включая терминальные стадии [25].

Назначение азилсартана ассоциировалось с небольшим увеличением риска у пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности. Тем не менее применение азилсартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось, и его не рекомендуют назначать данной категории пациентов [24, 26].

Как и другие БРА, азилсартан может вызывать повышение уровня калия в сыворотке крови. Таким образом, следует с осторожностью назначать азилсартан совместно с другими препаратами, вызывающими гиперкалиемию, такими как калийсберегающие диуретики и препараты калия, особенно у пациентов из группы высокого риска (например, пожилые пациенты, пациенты с почечной недостаточностью либо сахарным диабетом) [24].

Как и в случае с другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, такими как иАПФ и БРА, совместное назначение азилсартана с препаратами лития увеличивает концентрацию лития в сыворотке крови и повышает риск интоксикации литием. Таким образом, одновременное применение данных препаратов не рекомендовано [24]. Назначение нестероидных противовоспалительных средств пациентам, принимающим блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, включая азилсартан, может ослабить гипотензивный эффект последних и привести к ухудшению работы почек и гиперкалиемии. Таким образом, следует избегать одновременного применения данных препаратов [24]. Напротив, значимые взаимодействия с амлодипином, антагонистами препаратами, хлорталидоном, дигоксинном, флюконазолом, кетоконазолом, метформинном либо варфарином выявлены не были [24].

Монотерапия азилсартаном при лечении артериальной гипертензии

Гипотензивная эффективность азилсартана медоксомила в сравнении с другими гипотензивными

Таблица 1. Фармакокинетические свойства азилсартана медоксомила и хлорталидона [24, 56, 58]

Показатель	Азилсартан медоксомил	Хлорталидон
Максимальная концентрация в плазме крови	1,5–3,0 часа	2–6 часов
Метаболизм	CYP2C9	Большая часть препарата выводится с мочой в неизменном виде
Период полувыведения	~ 11 часов	42 часа (от 29 до 55)

препаратами, включаючи інші БРА, вивчалась в ряду клінічних досліджень [27–32].

В подвійному слепому контролюєму і рандомізованому клінічному дослідженні проводилося порівняння ефективності і безпеки азилсартана медоксоміла і рамиприла у пацієнтів з початковим рівнем систолічного АД 150–180 мм рт.ст. Група з 884 пацієнтів була випадковим чином розподілена для прийому 20 мг азилсартана медоксоміла або 2,5 мг рамиприла 1 раз в день в течение 2 тижнів, потім з допомогою форсованого титрування дозування препаратів були збільшені до 40–80 мг і 10 мг відповідно в течение 22 тижнів. Середній рівень початкового АД становив $161,1 \pm 7,9/94,9 \pm 9,0$ мм рт.ст. На момент закінчення дослідження рівень систолічного АД знизився на $20,6 \pm 0,95$ мм рт.ст. (40 мг азилсартана медоксоміла) і на $21,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. (80 мг азилсартана медоксоміла) і на $12,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. (10 мг рамиприла) ($p < 0,001$ для обох дозувань азилсартана) (табл. 2, рис. 2). Пацієнтами, що відповіли на лікування зниженням систолічного і діастолічного АД, вважалися хворі, у яких по закінченні 24 тижнів дослідження рівень систолічного АД становив < 140 мм рт.ст. і/або знизився на ≥ 20 мм рт.ст., а рівень діастолічного АД становив < 90 мм рт.ст. і/або знизився на ≥ 10 мм рт.ст. На

24-й тиждень дослідження рівень відповіді на лікування був вище у пацієнтів, що приймали азилсартан медоксоміл в дозуванні 40 мг (54,0 %) і 80 мг (53,6 %), в порівнянні з пацієнтами, що приймали рамиприл в дозуванні 10 мг (33,8 %) ($p < 0,001$ для обох дозувань азилсартана). Незважаючи на більш виражений гіпотензивний ефект азилсартана медоксоміла, частота розвитку небажаних явищ, що призвели до досрочного завершення терапії, була також нижче у пацієнтів, що приймали азилсартан (2,4 % при дозуванні 40 мг і 3,1 % при дозуванні 80 мг), в порівнянні з пацієнтами, що приймали рамиприл (4,8 %) (табл. 2). Серйозні небажані явища спостерігалися в 2,7; 4,1 і 2,0 % випадків відповідно. При прийомі рамиприла спостерігалася більш висока частота виникнення такого побічного явища, як кашель, при прийомі азилсартана медоксоміла — головкружіння і артеріальної гіпотензії [27].

Азилсартан медоксоміл порівнювався з іншими БРА, включаючи кандесартан, валсартан і олмесартан. В дослідження, метою якого було вивчення ефективності і безпеки азилсартана медоксоміла в порівнянні з кандесартаном, було включено 622 пацієнта (японця) з есенціальній артеріальної гіпертензією I–II ступеня. Пацієнти були рандомізовані до прийому азилсартана

Таблиця 2. Узагальнення даних по ефективності і безпеці застосування азилсартана медоксоміла в монотерапії і в комбінації з хлорталідоном при лікуванні артеріальної гіпертензії [27–31, 59–61]

Исследование	Дизайн исследования	Результаты исследования
1	2	3
<i>Монотерапия азилсартаном медоксомилом</i>		
Bönner et al. [27]	Всего в исследование было включено 884 пациента, рандомизированных к приему 20 мг азилсартана медоксоміла или 2,5 мг рамиприла 1 раз в день в течение 2 недель с последующим форсированным титрованием дозування до 40–80 мг и 10 мг соответственно в течение 22 недель	Средний уровень исходного АД составлял $161,1 \pm 7,9/94,9 \pm 9,0$ мм рт.ст. На момент окончания исследования уровень систолічного АД снизился на $20,6 \pm 0,95$ мм рт.ст. при приеме 40 мг азилсартана медоксоміла, на $21,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. при приеме 80 мг азилсартана медоксоміла и на $12,2 \pm 0,95$ мм рт.ст. при приеме 10 мг рамиприла ($p < 0,001$ для обох дозувань азилсартана в сравнении с рамиприлом). Частота развития нежелательных явлений, приводивших к досрочному завершению терапии, была ниже у пациентов, принимавших азилсартан (2,4 % при дозуванні 40 мг и 3,1 % при дозуванні 80 мг), в сравнении с пациентами, принимавшими рамиприл (4,8 %)
Rakugi et al. [28]	Всего в исследование было включено 622 пациента японского происхождения с эссенциальной артеріальної гіпертензією I–II ступеня, которые были рандомизированы к приему азилсартана медоксоміла (20–40 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) или кандесартана (8–12 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) в течение 16-недельного периода наблюдения	Средний уровень исходного АД составлял $159,8/100,4$ мм рт.ст. По завершении исследования было выявлено большее снижение уровня діастолічного АД при приеме азилсартана медоксоміла по сравнению с кандесартаном ($-12,4$ в сравнении с $-9,8$ мм рт.ст. соответственно, среднее различие составило $-2,6$ мм рт.ст., $p = 0,0003$). Аналогичные результаты были получены при сравнении уровня систолічного АД в положении сидя ($-21,8$ по сравнению с $-17,5$ мм рт.ст. соответственно, среднее различие составило $-4,4$ мм рт.ст., $p < 0,0001$). Исследуемые препараты обладали одинаково хорошей переносимостью, преобладающее большинство нежелательных явлений в обеих группах пациентов имело слабую либо умеренную степень выраженности

1	2	3
Sica et al. [29]	Всего в исследование было включено 984 пациента с артериальной гипертензией (исходный среднесуточный уровень систолического АД составил 145,6 мм рт.ст.), рандомизированных к приему 40 мг азилсартана медоксомила, 80 мг азилсартана медоксомила и 320 мг валсартана на протяжении 24 недель лечения	По завершении исследования среднесуточное систолическое АД снизилось на –14,9, –15,3 и –11,3 мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$ для обеих дозировок азилсартана в сравнении с валсартаном. Уровень систолического АД, определенного в условиях лечебного учреждения, также снизился в трех группах пациентов (–14,9, –16,9 и –11,6 мм рт.ст.; $p = 0,015$ и $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня среднесуточного и определенного в условиях лечебного учреждения диастолического АД. Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, была аналогичной во всех трех группах пациентов, преобладающее большинство нежелательных явлений имело слабую либо умеренную степень выраженности
Bakris et al. [30]	Всего в исследование было включено 1275 пациентов с артериальной гипертензией и среднесуточным уровнем систолического АД при амбулаторном измерении 146 мм рт.ст., которые были рандомизированы к приему плацебо, 20 мг азилсартана медоксомила, 40 мг азилсартана медоксомила, 80 мг азилсартана медоксомила и 40 мг олмесартана	По окончании 6 недель лечения во всех группах пациентов, принимавших азилсартан, наблюдалось дозозависимое снижение среднесуточного уровня систолического АД. 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана, 80 мг азилсартана медоксомила снижали среднесуточный уровень систолического АД сильнее, чем 40 мг олмесартана (различие составило –2,1 мм рт.ст.; $p = 0,038$). Снижение уровня систолического АД при амбулаторном измерении было подтверждено в ходе суточного мониторинга. Досрочное завершение терапии вследствие развития нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было более частым в группе плацебо и группе 20 мг азилсартана медоксомила, в то время как серьезные нежелательные явления наблюдались менее чем у 1 % пациентов других групп
White et al. [31]	Всего в плацебо-контролируемое исследование был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем систолического АД 145 мм рт.ст. Пациенты принимали 40 и 80 мг азилсартана медоксомила, 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана в течение 6 недель	По завершении исследования было выявлено, что в то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана, 80 мг азилсартана (среднесуточное снижение систолического АД по отношению к плацебо составило –14,3 мм рт.ст.) были более эффективны, чем 320 мг валсартана (–10,0 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и 40 мг олмесартана (–11,7 мм рт.ст.; $p = 0,009$). Обе дозировки азилсартана снижали систолическое АД, определявшееся в условиях лечебного учреждения, более эффективно, чем валсартан и олмесартан. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой во всех группах лечения и не отличалась от таковой при приеме плацебо
<i>Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона</i>		
Sica et al. [59]	Всего в двойное слепое факториальное исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций азилсартана медоксомила и хлорталидона по сравнению с монотерапией, было включено 1714 пациентов с артериальной гипертензией и уровнем систолического АД, определенного в условиях лечебного учреждения, 160–190 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы к приему 0, 20, 40 или 80 мг азилсартана медоксомила и/или 0, 12,5 или 25 мг хлорталидона в течение 8 недель	Исходный минимальный средний уровень АД (за 22–24 часа) составлял 149–154/89–92 мм рт.ст. при амбулаторном мониторинге АД и 163–166/94–96 мм рт.ст. согласно измерению уровня АД в условиях лечебного учреждения. По завершении исследования уровень систолического АД как при амбулаторном измерении, так и при измерении в условиях лечебного учреждения снижался значительно при приеме максимальных дозировок азилсартана медоксомила/хлорталидона (40/25 мг и 80/25 мг) в сравнении с максимальными дозировками обоих препаратов в монотерапии. Снижение уровня АД при проведении суточного мониторинга было более выраженным на фоне приема комбинированной терапии. Что касается побочных эффектов, то они были дозозависимыми и чаще возникали при приеме комбинированной терапии. Тем не менее при приеме комбинированной терапии гипотензивные состояния редко возникали (0,6–3,1 %)

Окончание табл. 2

1	2	3
Bakris et al. [60]	<p>Всего в исследование были включены 609 пациентов со 2-й стадией артериальной гипертензии (средний исходный уровень АД, определенного в условиях лечебного учреждения, составил 164,6/95,4 мм рт.ст.), которые были рандомизированы к приему фиксированной комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном и азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом в течение 10 недель.</p> <p>После 2 недель приема 40 мг азилсартана медоксомила в качестве монотерапии к лечению добавлялось 12,5 мг хлорталидона либо гидрохлортиазида в течение еще 4 недель. При отсутствии должного контроля уровня АД диуретики титровались до дозировки 25 мг в течение еще 4 недель</p>	<p>По окончании 6-й недели лечения пациенты, получавшие комбинацию азилсартана медоксомила с хлорталидоном, достигли более выраженного снижения уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, в сравнении с пациентами, получавшими комбинацию азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом (–35,1 в сравнении с –29,5 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$).</p> <p>Аналогичные результаты были получены при суточном амбулаторном мониторинге уровня систолического АД, проведенном на 6-й неделе исследования (среднее различие в результатах составило –5,8 мм рт.ст.; $p < 0,001$).</p> <p>Лишь 30,8 % пациентов, получавших комбинацию азилсартан медоксомил/хлорталидон, при титровании достигли дозировки 25 мг хлорталидона в сравнении с 45,9 % пациентов, получавших комбинацию с гидрохлортиазидом ($p < 0,001$).</p> <p>По завершении исследования было выявлено, что уровень АД снижался значительно при приеме комбинации азилсартан медоксомил/хлорталидон (среднее различие в результатах составило –5,0 мм рт.ст.; $p < 0,001$).</p> <p>Что касается побочных эффектов, то частота их развития была одинаковой в обеих группах, включая серьезные побочные эффекты (2,0 % в сравнении с 1,7 % соответственно) и досрочное завершение терапии вследствие развития побочных эффектов (9,3 % в сравнении с 7,3 % соответственно; $p = 0,38$)</p>
Cushman et al. [61]	<p>Всего в исследование был включен 1071 пациент с исходным уровнем АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, 165/96 мм рт.ст. и исходным среднесуточным уровнем АД 150/88 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы к приему фиксированных комбинаций азилсартан медоксомил/хлорталидон (с форсированным титрованием до 40/25 мг либо 80/25 мг) либо фиксированной комбинации олмесартана с гидрохлортиазидом (с форсированным титрованием до 40/25 мг) в течение 12 недель</p>	<p>По завершении исследования было выявлено, что обе комбинации азилсартан медоксомил/хлорталидон вызывали большее снижение уровня АД, чем комбинация олмесартан/гидрохлортиазид, при контроле уровня АД в условиях лечебного учреждения (–42,5 ± 0,8, –44,0 ± 0,8 и –37,1 ± 0,8 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$) и амбулаторного систолического АД (–33,9 ± 0,8, –36,3 ± 0,8 и –27,5 ± 0,8 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$).</p> <p>Число пациентов, досрочно завершивших терапию в связи с развитием нежелательных явлений, составило 7,9; 14,5 и 7,1 % соответственно</p>

медоксомила (20–40 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) либо кандесартана (8–12 мг 1 раз в день с форсированным титрованием) в течение 16-недельного периода наблюдения. Исходный средний уровень АД составлял 159,8/100,4 мм рт.ст. По завершении исследования было выявлено, что оба препарата снижали уровень диастолического АД в положении сидя, однако снижение уровня АД было более значительным при приеме азилсартана медоксомила в сравнении с кандесартаном (–12,4 в сравнении с –9,8 мм рт.ст. соответственно; среднее различие составило –2,6 мм рт.ст., 95% ДИ от –4,08 до –1,22 мм рт.ст.; $p = 0,0003$) (табл. 2). Аналогичные результаты были получены при измерении уровня систолического АД в положении сидя (–21,8 в сравнении с –17,5 мм рт.ст. соответственно, среднее различие составило –4,4 мм рт.ст., 95% ДИ от –6,53 до –2,20 мм рт.ст.; $p < 0,0001$) (рис. 2). Аналогичным

образом азилсартан медоксомил был более эффективен, чем кандесартан, при амбулаторном мониторинге уровня АД на 14-й неделе исследования, в частности при исследовании уровня систолического и диастолического АД за сутки, в дневное время, ночное время и рано утром. Исследуемые препараты переносились одинаково хорошо, значимых различий по частоте развития нежелательных явлений, связанных с лечением, между двумя группами пациентов выявлено не было. Преобладающее большинство нежелательных явлений в обеих группах пациентов имело слабую либо умеренную степень выраженности (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших нежелательных явлений были назофарингит, а также воспалительные процессы верхних дыхательных путей и фарингит. Аналогичным образом общая частота возникновения гипотензивных состояний и связанных с этим

явлений была одинаковой в обеих группах пациентов (3,5 % в сравнении с 3,2 % соответственно) [28].

В исследовании, включавшем 984 пациента с артериальной гипертензией (исходное среднесуточное систолическое АД составляло около 145,6 мм рт.ст.) и длившемся 24 недели, проводилось сравнение азилсартана медоксомила 40–80 мг с валсартаном 320 мг. По завершении исследования было выявлено снижение среднесуточного уровня систолического АД на –14,9, –15,3 и –11,3 мм рт.ст. соответственно; $p < 0,001$ для обеих дозировок азилсартана в сравнении с валсартаном (рис. 2). Уровень систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, также снизился во всех трех группах пациентов (–14,9, –16,9 и –11,6 мм рт.ст.; $p = 0,015$ и $p < 0,001$ соответственно). Аналогичные результаты были получены при исследовании уровня среднесуточного АД и диастолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения. Ответом на лечение считалось снижение уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, < 140 мм рт.ст. и/или снижение на ≥ 20 мм рт.ст. Число пациентов, ответивших на лечение, было достоверно выше при применении 40 и 80 мг азилсартана медоксомила (56 и 59 % соответственно) в сравнении с 320 мг валсартана (47 %; $p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно). Частота нежелательных явлений, возникших во время лечения, была аналогичной во всех трех группах пациентов, преобладающее большинство нежелательных явлений имело слабую либо умеренную степень выраженности (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений были головная боль, головокружение и инфекции мочевыводящих путей. Во всех трех группах пациентов наблюдались небольшие изменения со стороны содержания креатинина, калия и ферментов печени в плазме крови. Несколько большее увеличение среднего уровня креатинина в плазме крови наблюдалось при применении азилсартана. Аналогичным образом отмечалось более частое возникновение гиперкалиемии (уровень калия в плазме крови > 6 ммоль/л) у пациентов, принимавших 40 мг азилсартана медоксомила (1,8 %), в сравнении с пациентами, принимавшими 80 мг азилсартана медоксомила (0,3 %) и 320 мг валсартана (0,6 %) [29].

Также проводилось сравнение азилсартана медоксомила с олмесартаном, возможно наиболее сильным БРА до запуска на рынок азилсартана. Так, в исследовании, включавшем 1275 пациентов с артериальной гипертензией и исходным среднесуточным амбулаторным уровнем систолического АД ≥ 130 и ≤ 170 мм рт.ст. (средний уровень 146 мм рт.ст.), пациенты были рандомизированы к приему плацебо ($n = 142$), 20 мг азилсартана медоксомила ($n = 283$), 40 мг азилсартана медоксомила ($n = 283$), 80 мг азилсартана медоксомила ($n = 285$) и 40 мг олмесартана ($n = 282$). Как и ожидалось, по проше-

ствии 6 недель лечения было выявлено дозозависимое снижение уровня среднесуточного систолического АД во всех группах пациентов, принимавших азилсартан. В то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана (разница составила 0,92 мм рт.ст.; 95% ДИ от –2,87 до +1,02 мм рт.ст.; $p = 0,352$), 80 мг азилсартана обеспечивали большее снижение среднесуточного систолического АД, чем 40 мг олмесартана (разница составила –2,1 мм рт.ст.; 95% ДИ от –4 до –0,1 мм рт.ст.; $p = 0,038$) (рис. 2). Следует отметить, что снижение уровня амбулаторного систолического АД подтверждалось при суточном мониторинговании. Количество пациентов, продемонстрировавших снижение уровня систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, до < 140 мм рт.ст. и/или снижение уровня АД на ≥ 20 мм рт.ст., составило 48 % при приеме 20 мг азилсартана медоксомила, 50 % при приеме 40 мг азилсартана медоксомила, 57 % при приеме 80 мг азилсартана медоксомила и 53 % при приеме 40 мг олмесартана. Изменения в среднесуточном и определенном в условиях лечебного учреждения уровнях диастолического АД соответствовали таковым для систолического АД. На действие препарата не оказывали значимого влияния возраст, пол, исходный среднесуточный уровень систолического АД и исходная скорость клубочковой фильтрации. Что касается безопасности, то досрочное завершение терапии вследствие нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений было более частым в группе плацебо и группе 20 мг азилсартана медоксомила. Тем не менее серьезные нежелательные явления встречались менее чем у 1 % пациентов из других групп (табл. 2). Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений во всех группах пациентов были головная боль, дислипидемия и головокружение [30].

В плацебо-контролируемое исследование, целью которого было сравнение 3 различных БРА (40 мг и 80 мг азилсартана медоксомила, 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана), был включен 1291 пациент со среднесуточным уровнем систолического АД 145 мм рт.ст. Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение среднесуточного уровня систолического АД по сравнению с исходным по прошествии 6 недель применения препарата. По завершении исследования было выявлено, что в то время как 40 мг азилсартана медоксомила не уступали по эффективности 40 мг олмесартана (разница составила 1,4 мм рт.ст.; 95% ДИ от –3,3 до +0,5 мм рт.ст.), 80 мг азилсартана (изменение уровня суточного АД по отношению к плацебо составило –14,3 мм рт.ст.) были более эффективны, чем 320 мг валсартана (–10,0 мм рт.ст.; $p < 0,001$) и 40 мг олмесартана (–11,7 мм рт.ст.; $p = 0,009$) (рис. 2). Следует отметить, что обе дозировки азилсартана снижали уровень систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, более эффективно,

чем валсартан и олмесартан. Количество пациентов, достигших снижения систолического АД, определявшегося в условиях лечебного учреждения, до уровня < 140 мм рт.ст. и/или снижения уровня АД ≥ 20 мм рт.ст., было достоверно выше в группе приема 80 мг азилсартана (58 %) в сравнении с плацебо (22 %), 320 мг валсартана (49 %) и 40 олмесартана (49 %). Что касается побочных эффектов, то частота их развития была одинаковой во всех группах и идентичной таковой при приеме плацебо. Серьезные нежелательные явления развивались приблизительно у 1 % пациентов во всех группах. Наиболее распространенными среди возникших во время исследования нежелательных явлений были головная боль, головокружение и инфекции мочевыводящих путей (табл. 2) [31].

В систематическом обзоре, проводившемся по август 2011 года, было выявлено, что прием 40 и 80 мг азилсартана 1 раз в день достоверно снижает уровень как систолического, так и диастолического АД в сравнении с плацебо. Согласно суточному амбулаторному и клиническому мониторингу АД, 80 мг азилсартана медоксомила показали большую

эффективность в сравнении с другими БРА, включая 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана. Переносимость и профиль безопасности азилсартана медоксомила не отличались от таковых в сравнении с другими БРА [32].

Плейотропные эффекты азилсартана

Различные экспериментальные исследования продемонстрировали, что эффекты азилсартана медоксомила не ограничиваются его воздействием на АД [33–41]. Так, лечение мышей с хирургически индуцированной перегрузкой левого желудочка давлением (наложение бандажа на аорту) или с острым инфарктом миокарда с помощью азилсартана коррелировало с меньшей толщиной стенки левого желудочка, меньшей степенью гипертрофии и дилатации по сравнению с контрольной группой мышей с наложением бандажа на аорту, получавших медикаментозное лечение. Кроме того, у мышей с инфарктом миокарда, получавших лекарственное средство, наблюдалась тенденция к меньшей смертности. Более того, у мышей с острым инфарктом

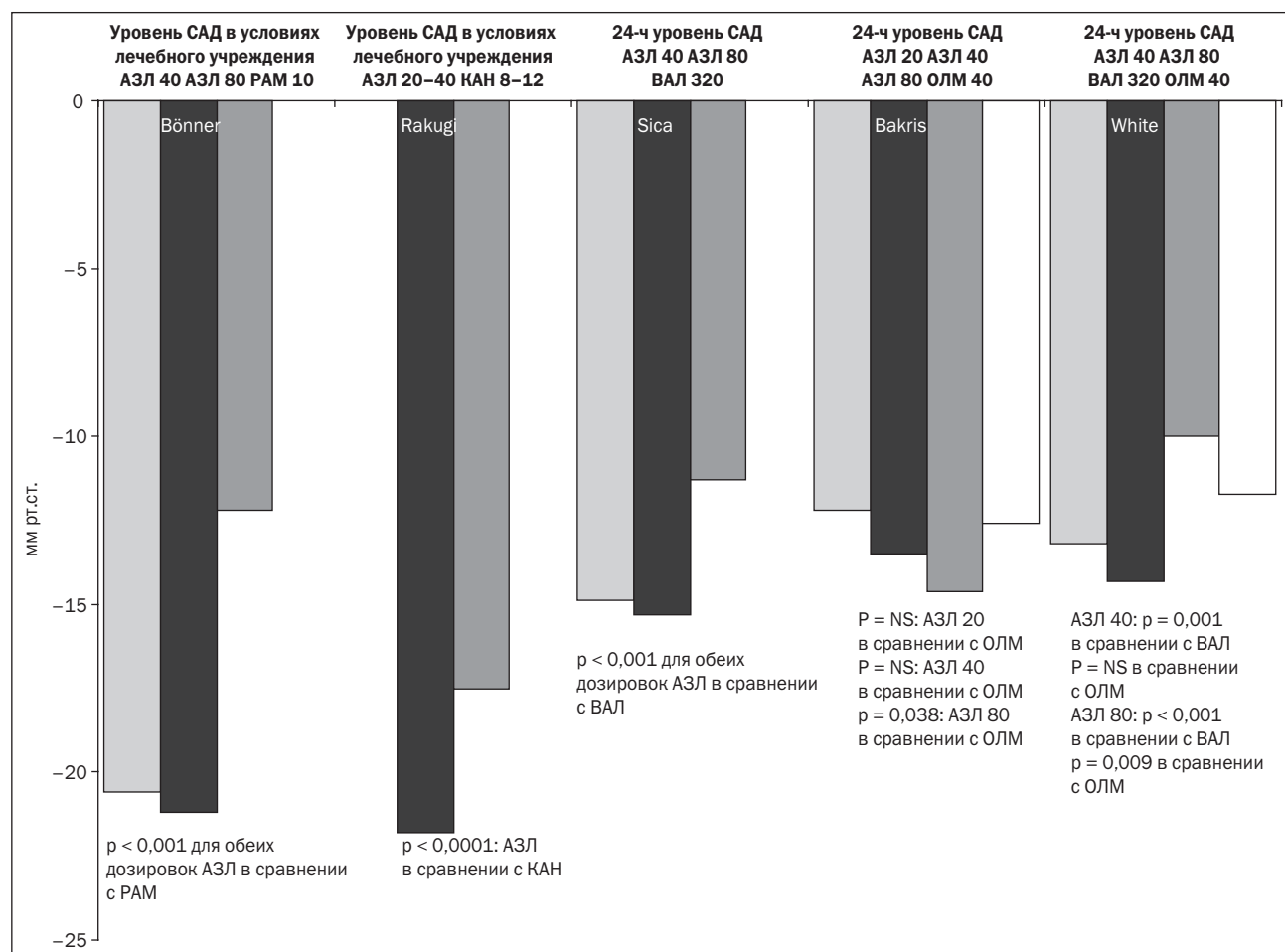


Рисунок 2. Влияние азилсартана медоксомила на систолическое артериальное давление в сравнении с другими блокаторами рецепторов ангиотензина [27–31]

Примечания: 24-ч – среднесуточное значение; АЗЛ – азилсартан; КАН – кандесартан; ОЛМ – олмесартан; РАМ – рамиприл; САД – систолическое артериальное давление; ВАЛ – валсартан.

миокарда, получавших азилсартан, наблюдалось меньшее повреждение кардиомиоцитов [33]. В исследовании, проведенном у мышей с ожирением и инсулинорезистентностью, получавших питание с высоким содержанием жиров, с перегрузкой левого желудочка давлением после наложения бандажа на аорту, лечение азилсартаном сопровождалось уменьшением толщины стенки левого желудочка, гипертрофии левого желудочка и уровней ингибитора сердечного активатора плазминогена-1 (ИАП-1), а также увеличением сердечного выброса [34].

В другом исследовании применение азилсартана в течение 16 недель у нокаутных мышей ApoE, которые получали питание с высоким содержанием жиров, подавляло экспрессию белка ИАП-1 в сосудистой стенке. Кроме того, наблюдалось увеличение клеточности и количества коллагена в зонах поражения, что свидетельствует о развитии более стабильных бляшек, что в сочетании с подавлением экспрессии ИАП-1 может способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек [35]. Благодаря применению азилсартана у самцов мышей с инфарктом миокарда после перевязки левой передней нисходящей коронарной артерии значительно замедлялся процесс ремоделирования сердца независимо от эффекта снижения АД [36].

В другом исследовании изучали потенциальные плейотропные эффекты азилсартана с помощью анализа на клеточном уровне независимо от его воздействия на АД. Азилсартан усиливает адипогенез и оказывает большее влияние на экспрессию генов, кодирующих адипонектин, адипсин, лептин, PPAR α и PPAR δ в культивируемых преадипоцитах 3T3-L1, чем валсартан. Подобным образом азилсартан ингибировал пролиферацию сосудистых клеток и эндотелиальных клеток аорты, в то время как валсартан продемонстрировал незначительный антипролиферативный эффект либо вовсе его не имел [37].

В другом исследовании у собак с вазоренальной гипертензией азилсартан более значительно и устойчиво снижал АД, чем олмесартан. Более того, после 2 недель лечения азилсартан продемонстрировал более стабильный антигипертензивный эффект и улучшил скорость инфузии глюкозы в большей мере (≥ 10 раз), чем олмесартан. Также азилсартан продемонстрировал более мощный антипротеинурический эффект у тучных крыс линии Wistar, чем олмесартан [38]. Другие исследования подтвердили, что азилсартан более благотворно влияет на чувствительность к инсулину в скелетных мышцах самцов крыс Sprague-Dawley, тучных крыс линии Koletsky и самцов мышей KK-A(y), чем другие БРА, такие как кандесартан [39–41].

Мнение экспертов

С целью уменьшения количества сердечно-сосудистых событий в популяции больных с артериальной гипертензией необходимо снизить уровень

АД до рекомендуемых целевых значений [12–14]. Кроме того, было продемонстрировано, что ранний контроль АД обеспечивает дополнительные преимущества [43, 63]. С другой стороны, у большинства пациентов с артериальной гипертензией, особенно у лиц с высоким риском, например с поражением органов (т.е. гипертрофией левого желудочка, микроальбуминурией) или сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, заболеваниями почек среди прочих), принцип ингибирования системы ренин-ангиотензина должен быть основой терапии, так же как и в большинстве случаев, когда необходима комбинированная терапия [12–14].

К сожалению, несмотря на ингибирование системы ренин-ангиотензина существующими иАПФ и БРА, сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются до сих пор (терминальная стадия почечной недостаточности, инфаркт миокарда) [17, 64–66]. Более того, было продемонстрировано, что более полное ингибирование системы ренин-ангиотензина с помощью комбинации двух ингибиторов системы ренин-ангиотензина (иАПФ + БРА или иАПФ или БРА + алискирен) не только не полезно, но и может принести вред [17, 67].

Азилсартан медоксомил является новейшим БРА, который появился на фармацевтическом рынке. Уникальные фармакологические свойства азилсартана ставят его в один ряд с самыми эффективными БРА. Различные клинические исследования продемонстрировали, что азилсартан медоксомил позволяет достичь контроля над АД быстрее и в большей мере, чем другие ингибиторы системы ренин-ангиотензина, такие как рамиприл, кандесартан, валсартан или олмесартан, с низкой и сопоставимой частотой нежелательных явлений [27–32].

Список литературы

1. Barrios V., Escobar C. Is a new crash coming? // *J. Hypertens Open Access*. 2012; 1: e105.
2. Lewington Clarke R., Qizilbash N. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002; 360: 1903–13.
3. Crim M.T., Yoon S.S., Ortiz E. et al. National surveillance definitions for hypertension prevalence and control among adults // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2012; 5: 343–51.
4. Stephens M.M., Fox B.A., Maxwell L. Therapeutic options for the treatment of hypertension in children and adolescents // *Clin. Med. Insights. Circ. Respir. Pulm. Med*. 2012; 6: 13–25.
5. Mancía G., Messerli F., Bakris G. et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study // *Hypertension*. 2007; 50: 299–305.
6. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context // *Lancet*. 1990; 335: 827–38.
7. Gu Q., Burt V.L., Dillon C.F., Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010 // *Circulation*. 2012; 126: 2105–14.

8. McAlister F.A., Wilkins K., Joffres M. et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades // *CMAJ*. 2011; 183: 1007-13.
9. Llisterri J.L., Rodriguez-Roca G.C., Escobar C. et al. on behalf of the Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians (Group HTASEMERGEN); and the PRESCAP 2010 investigators. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002–2010 // *J. Hypertens*. 2012; 30: 2425–31.
10. Cifkova R., Skodova Z., Bruthans J. et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008 // *J. Hypertens*. 2010; 28: 2196–203.
11. Kastarinen M., Antikainen R., Peltonen M. et al. Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Finland during 1982–2007 // *J. Hypertens*. 2009; 2788: 1552–9.
12. Mancia G., De Backer G., Dominiczack A. et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens*. 2007; 25: 1105–87.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens*. 2013; 31: 1281–357.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. Available from: www.nice.org.uk/guidance/CG127
15. Escobar C., Barrios V. An evaluation of the latest evidence relating to renin-angiotensin system inhibitors // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2013; 9: 847–58.
16. Barrios V., Coca A., Escobar C. et al. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in clinical practice // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012; 10: 159–66.
17. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med*. 2008; 358: 1547–59.
18. Barrios V., Escobar C., Prieto L., Herranz I. Adverse events in clinical trials: is a new approach needed? // *Lancet*. 2008; 372: 535–6.
19. Kurtz T.W., Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans // *Vasc. Health Risk Manag*. 2012; 8: 133–43.
20. Miura S.I., Okabe A., Matsuo Y. et al. Unique binding behavior of the recently approved angiotensin II receptor blocker azilsartan compared with that of candesartan // *Hypertens Res*. 2013; 36: 134–9.
21. Tamura K., Ohsawa M., Kanaoka T. et al. What can we expect from the binding characteristics of azilsartan, a newly available angiotensin II blocker, in hypertension? // *Hypertens Res*. 2013; 36: 107–8.
22. Ojima M., Igata H., Tanaka M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 336: 801–8.
23. Miura S.I., Matsuo Y., Nakayama A. et al. Ability of the new AT1 receptor blocker azilsartan to block angiotensin II-induced AT1 receptor activation after wash-out // *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; Epub ahead of print
24. Edarbi® Summary of product characteristics. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/002293/WC500119204.pdf
25. Preston R.A., Karim A., Dudkowski C. et al. Single-center evaluation of the single-dose pharmacokinetics of the angiotensin II receptor antagonist azilsartan medoxomil in renal impairment // *Clin. Pharmacokinet*. 2013; 52: 347–58.
26. De Caterina A.R., Harper A.R., Cuculi F. Critical evaluation of the efficacy and tolerability of azilsartan // *Vasc. Health Risk Manag*. 2012; 8: 299–305.
27. Bönner G., Bakris G.L., Sica D. et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril // *J. Hum. Hypertens*. 2013; 27: 479–86.
28. Rakugi H., Enya K., Sugiura K., Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study // *Hypertens. Res*. 2012; 35: 552–8.
29. Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13: 467–72.
30. Bakris G.L., Sica D., Weber M. et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13: 81–8.
31. White W.B., Weber M.A., Sica D. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension // *Hypertension*. 2011; 57: 413–20.
32. Baker W.L., White W.B. Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension // *Ann. Pharmacother*. 2011; 45: 1506–15.
33. Quinn Baumann P., Zaman A.K., McElroy-Yaggy K., Sobel B.E. The efficacy and tolerability of azilsartan in mice with left ventricular pressure overload or acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2013; 61: 437–43.
34. Zaman A.K., McLean D.L., Sobel B.E. The Efficacy and Tolerability of Azilsartan in Obese Insulin Resistant Mice with Left Ventricular Pressure Overload // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2013; Epub ahead of print.
35. French C.J., Zaman A.K., Sobel B.E. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-1 protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2011; 58: 143–8.
36. Nakamura Y., Suzuki S., Saitoh S., Takeishi Y. New angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan, attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction // *Biol. Pharm. Bull*. 2013; 36: 1326–31.
37. Kajiya T., Ho C., Wang J. et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker // *J. Hypertens*. 2011; 29: 2476–83.
38. Kusumoto K., Igata H., Ojima M. et al. Antihypertensive, insulin sensitizing and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models // *Eur. J. Pharmacol*. 2011; 669: 84–93.
39. Lastra G., Santos F.R., Hooshmand P. et al. The novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil ameliorates insulin resistance induced by chronic angiotensin II treatment in rat skeletal muscle // *Cardiorenal. Med*. 2013; 3: 154–64.
40. Zhao M., Li Y., Wang J. et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2011; 13: 1123–9.
41. Iwai M., Chen R., Imura Y., Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation // *Am. J. Hypertens*. 2007; 20: 579–86.
42. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // *Am. J. Med*. 2009; 122: 290–300.
43. Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study // *Hypertension*. 2013; 61: 309–18.
44. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension // *Manag. Care*. 2000; 9 (9 Suppl): 2–6.
45. Dickson M., Plauschinat C.A. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2008; 8: 45–50.
46. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year // *Hypertension*. 2012; 59: 1124–31.
47. Barrios V., Escobar C. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension // *Expert Opin. Pharmacother*. 2008; 9: 129–36.

48. Barrios V., Escobar C. Candesartan in the treatment of hypertension: what have we learnt in the last decade? // *Expert Opin. Drug Saf.* 2011; 10: 957-68.

49. Escobar C., Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010; 24: 3-8.

50. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // *JAMA.* 1991; 265: 3255-64.

51. Roush G.C., Halford T.R., Guddati A.K. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses // *Hypertension.* 2012; 59: 1110-17.

52. Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R. et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis // *Hypertension.* 2011; 57: 689-94.

53. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdts C.J. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure // *Hypertension.* 2006; 47: 352-8.

54. Riess W., Dubach U.C., Burekhardt D. et al. Pharmacokinetic studies with chlorthalidone (Hygroton) in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12: 375-82.

55. McAinsh J., Bastain W., Young J., Harry J.D. Bioavailability in man of atenolol and chlorthalidone from a combination formulation // *Biopharm. Drug Dispos.* 1981; 2: 147-56.

56. Cheng J.W.M. Azilsartan/chlorthalidone combination therapy for blood pressure control // *Integr. Blood Press Control.* 2013; 6: 39-48.

57. Shuster J.E., Bleske B.E., Dorsch M.P. Clinical utility of azilsartanchlorthalidone fixed combination in the management of hypertension // *Vasc. Health Risk Manag.* 2012; 8: 381-7.

58. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability // *Hypertension.* 2004; 43: 4-9.

59. Sica D., Bakris G.L., White W.B. et al. Blood pressure lowering efficacy of the fixed dose combination of azilsartan and chlorthalidone: a factorial study // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2012; 14: 284-92.

60. Bakris G.L., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil // *Am. J. Med.* 2012; 125: 1229.

61. Cushman W.C., Bakris G.L., White W.B. et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension // *Hypertension.* 2012; 60: 310-18.

62. Pierini D., Anderson K.V. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone: a new fixed-dose combination antihypertensive // *Ann. Pharmacother.* 2013; 47: 694-703.

63. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet.* 2004; 363: 2049-51.

64. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861-9.

65. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J. et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870-8.

66. Haller H., Ito S., Izzo J.L. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 907-17.

67. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. et al. Cardio-renal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204-13.

68. Farsang C. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 605-22.

Перевод с англ. Е. Куца.

Впервые опубликовано в *Expert Opin. Pharmacother.*

2013. 14 (16): 2249-2261

Печатается с сокращениями

Получено 29.01.14 □

Vivencio Barrios, Carlos Escobar
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain

АЗИЛСАРТАН МЕДОКСОМІЛ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: НАЙБІЛЬШ ЕФЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ?

Резюме. Вступ. Азилсартан медоксоміл — новітній блокатор рецепторів ангіотензину, що позиціонується як засіб для лікування артеріальної гіпертензії.

Метою цієї статті є огляд доступної інформації про даний препарат у монотерапії або в комбінації з іншими гіпотензивними засобами при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали. У рамках дослідження був зроблений пошук у базах даних MEDLINE і EMBASE. Пошук у базах даних MEDLINE і EMBASE здійснювався за медичними предметними рубриками і такими ключовими словами, як «азилсартан», «азилсартан медоксоміл», «блокатори рецепторів ангіотензину», «ангіотензин-ренінова система», «артеріальна гіпертензія». Бібліографічні списки знайдених статей також були ретельно вивчені з метою пошуку додаткових досліджень. Пошук проводився без мовних обмежень.

Експертна думка. Азилсартан медоксоміл має значно виражену й постійну здатність інгібувати зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT1, що може пояснювати його більш виражений гіпотензивний ефект порівняно з іншими препаратами, такими як раміпріл, кандесартан, валсартан і олмесартан, без збільшення частоти побічних ефектів.

Ключові слова: блокатори рецепторів ангіотензину, гіпотензивна терапія, азилсартан медоксоміл, контроль рівня артеріального тиску, артеріальна гіпертензія, ренін-ангіотензінова система.

Vivencio Barrios, Carlos Escobar
Hospital Ramon y Cajal, Department of Cardiology, Madrid, Spain


AZILSARTAN MEDOXOMIL IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION: THE DEFINITIVE ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER?

Summary. Introduction. Azilsartan medoxomil is the newest angiotensin receptor blocker marketed for the treatment of arterial hypertension. **The aim** of this article was to review the available evidence about this drug alone or combined with other antihypertensive agents in the treatment of hypertensive population.

Areas covered. For this purpose, a search on MEDLINE and EMBASE databases was performed. The MEDLINE and EMBASE search included both medical subject headings (MeSHs) and keywords including azilsartan or azilsartan medoxomil or angiotensin receptor blockers or renin angiotensin system or hypertension. References of the retrieved articles were also screened for additional studies. There were no language restrictions.

Expert opinion. Azilsartan medoxomil has a potent and persistent ability to inhibit binding of angiotensin II to AT1 receptors, which may play a role in its superior blood pressure (BP) — lowering efficacy compared with other drugs, including ramipril, candesartan, valsartan or olmesartan, without an increase of side effects.

Key words: angiotensin receptor blockers, antihypertensive treatment, azilsartan medoxomil, blood pressure control, hypertension, renin angiotensin system.






World Kidney Day™

ИНИЦИАТИВА
КАФЕДРЫ НЕФРОЛОГИИ И ПОЧЕЧНО-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
НМАПО ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА ПОД ПАТРОНАТОМ МЗ УКРАИНЫ

Проф. Д. Иванов

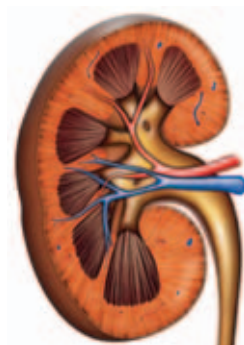
**ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2014
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ВОЗРАСТНОЙ АСПЕКТ И ПОЧКИ»
14.03.2014**

**г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9
НМАПО ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА**

Приглашаются врачи следующих специальностей:
нефрология, урология, семейная медицина, эндокринология, кардиология, геронтология.
Обязательна предварительная регистрация по телефону **050 338 89 80**
или по e-mail: **mice@arena-cs.com.ua**
Участие для зарегистрированных врачей БЕСПЛАТНОЕ!



REENA



REENA (Renal Eastern Europe Nephrology Academy), що сертифікована Європейською асоціацією нефрологів, діалізологів і трансплантологів як післядипломний курс з нефрології та діалізу, буде проведено на **12 вересня (п'ятниця) 2014 року** у НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра нефрології і нирково-замісної терапії) на вул. Дорогожицькій, 9. Тема курсу — «Клінічний випадок і його патоморфологічна характеристика». Захід занесений у реєстр конференцій і з'їздів МОЗ України.

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралі оральні: 100 г кралель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Кралі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепта.

Р.Л. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

Джерела: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Краченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com

ФИТОТЕРАПИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН КАК АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ: результаты экспериментального исследования

61-й Международный конгресс и ежегодное совещание Общества по лекарственным растениям и исследованиям природных продуктов (GA), 1–5 сентября 2013 г., Мюнстер, Германия

Несмотря на повышение уровня антибиотикорезистентности и увеличение частоты побочных реакций на лекарственные средства, в лечении неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) традиционно используются антибактериальные средства.

Целью данного интервенционного исследования была оценка безопасности и эффективности альтернативной антибиотикотерапии с применением стандартизованного растительного препарата Канефрон® Н. Данный препарат содержит растительные компоненты: траву золототысячника, корень любистка и листья розмарина, которые обуславливают его антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое, мочегонное и нефропротекторное действие.

Материалы и методы

Это открытое нерандомизированное интервенционное исследование было проведено на базе 9 украинских центров. В нем участвовали 125 женщин в возрасте от 20 до 65 лет с ИНМП в остром периоде с суммарной тяжестью 3 симптомов заболевания (дизурия, учащенное мочеиспускание, императивные позывы) по меньшей мере 6 баллов. Тяжесть каждого из симптомов оценивалась от 0 до 4 баллов. Все пациенты получали Канефрон® Н по 2 таблетки 3 р/сут в течение 7 дней начиная с 0-го дня. Оценка динамики тяжести симптомов выполнялась исследовате-

лями во время визитов в 0, на 7 и 37-й день, а также самими пациентками ежедневно (рис. 1). Испытание было проведено и задокументировано в соответствии с критериями GCP.

Первичная конечная точка

Частота нежелательных реакций во время лечения.

Вторичные конечные точки

— Клинический ответ пациенток на лечение (полное отсутствие симптомов) или уменьшение тяжести симптомов на 7-й и 37-й день (от 0 до 4 баллов);

— доля пациенток, не требующих лечения антибиотиками до 7-го дня (тяжесть каждого из 3 симптомов не более 1 балла);

— продолжительность симптомов ИНМП;

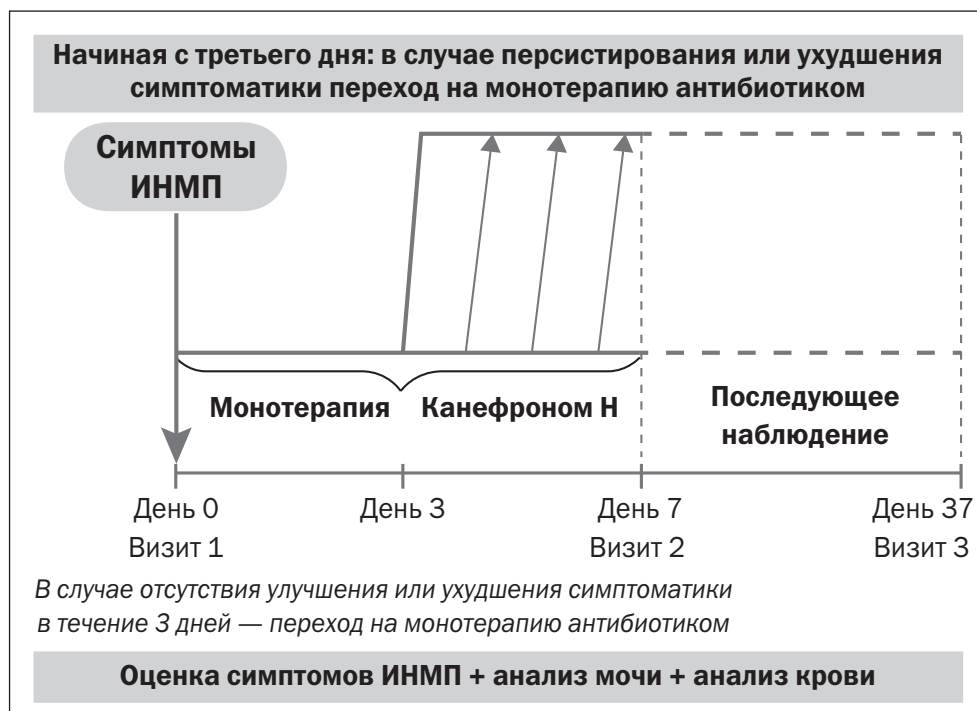


Рисунок 1. Дизайн исследования

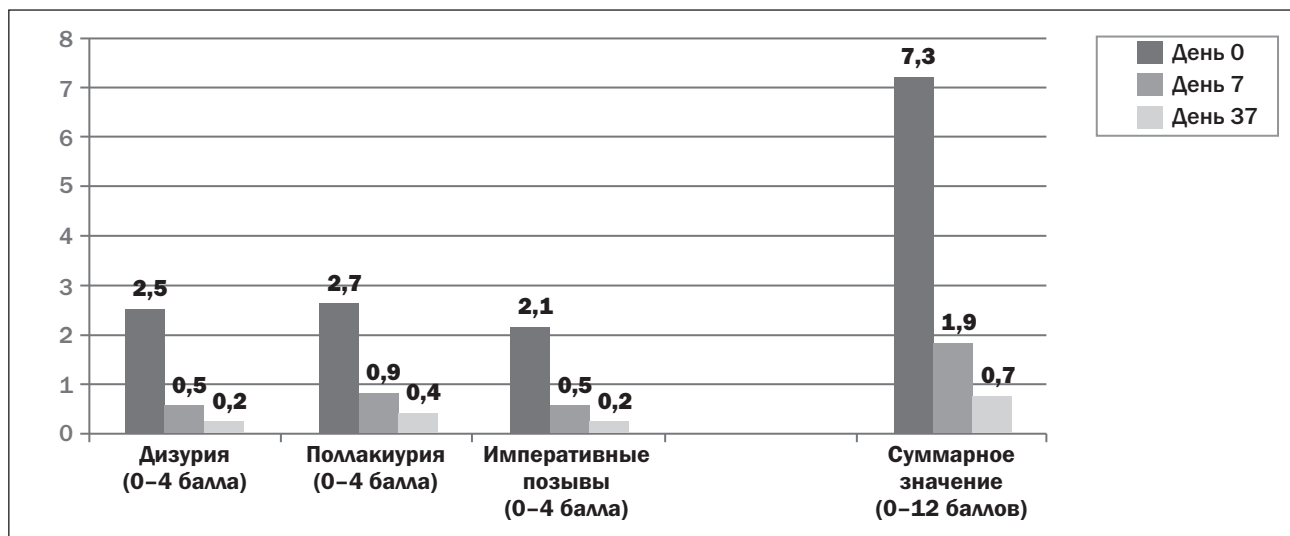


Рисунок 2. Динамика тяжести (в баллах) основных симптомов заболевания (от 0 до 4) и отдельно суммарного значения баллов (от 0 до 12)

— доля пациенток с рецидивами симптомов ИНМП на 37-й день.

Результаты

Первичная конечная точка

Ни у одной из 125 пациенток не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата Канефрон® Н.

Вторичные конечные точки

В конце курса терапии (на 7-й день) 71,2 % пациенток ответили на лечение (они отмечали полное отсутствие симптомов). Через 37 дней симптомы полностью исчезали у 85,6 % пациенток. Средняя сумма баллов тяжести всех симптомов уменьшилась с 7,3 в начале лечения (в 0-й день) до 1,9 на 7-й день и 0,7 на 37-й день (рис. 2). Средние значения тяжести дизурии в 0-й день составили 2,5, на 7-й день — 0,5, на 37-й день — 0,2; частоты позывов — 2,7 (в 0-й день), 0,9 (на 7-й день), 0,4 (на 37-й день); ургентности — 2,1 (в 0-й день), 0,5 (на 7-й день), 0,2 (на 37-й день) ($p < 0,001$; рис. 2). Назначение антибиотиков между 0-м и 7-м днем потребовалось только 3 (2,4 %) из 125 пациенток. В среднем время для разрешения симптомов составило: для дизурии — 3,5 дня; для

учащения мочеиспускания — 5,1 дня; для императивных позывов — 2,9 дня. У 97,6 % пациенток не потребовалось лечения антибиотиками до 7-го дня. Ни у одной из ответивших на лечение пациенток не зафиксировано рецидивов на 37-й день.

Выводы

Лечение препаратом Канефрон® Н позволило достичь быстрого разрешения симптомов ИНМП, которое продолжалось 4 нед. после окончания терапии. Эти результаты дали возможность обосновать гипотезу, что Канефрон® Н является эффективным и хорошо переносимым альтернативным препаратом для лечения ИНМП, который уменьшает потребность в антибиотиках. Рекомендуется дальнейшее проведение соответствующих контролируемых клинических исследований.

Список литературы

1. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women — a pilot study (перевод: Михаил Фурцов) // *Planta Med.* — 2013.

Получено 17.01.13 □

НОВІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ В ЛІКУВАННІ ЛЮПУС-НЕФРИТУ (за матеріалами *New Approaches for the Treatment of Lupus Nephritis in the 21st Century From the Laboratory to the Clinic / Elia Ripoll, Ana Merino, Josep M. Grinyó, Juan Torras / 2013*)

Системний червоний вовчак є складним аутоімунним розладом, що уражає багато систем органів. Гломерулонефрит призводить до тяжкої протеїнурії, хронічної ниркової недостатності й залишається одним із найтяжчих ускладнень системного червоного вовчака, характеризується високою захворюваністю й смертністю. Стандартною терапією вовчакового нефриту були стероїди й циклофосфамід, останнім часом застосування мофетилу мікофенолату, відомого протягом 50 років, значно поліпшило результати перебігу захворювання, хоча невдача в досягненні ремісії спостерігається у 18–57 % хворих.

Хронічні ускладнення, такі як токсичність і неспроможність утримувати ремісію, визначають потребу в розробці нових фармакологічних агентів для пацієнтів, що однаковою мірою є ефективними та менш токсичними. Протягом останніх 10 років експериментальні дослідження різних шляхів патогенезу люпус-нефриту надали величезну кількість знань і запропонували можливість вибору більш націлених підходів. У табл. 1 наведені нові експериментальні стратегії з метою підвищення поінформованості лікарів щодо сучасних підходів до лікування люпус-нефриту.

Таблиця 1. Потенційні терапевтичні цілі для люпус-нефриту

Потенційна мета	Потенційний об'єкт впливу	Назва препарату
1	2	3
Поєднана блокада	CTLA4 CD40–CD40L PD1 ICOS	Експериментальні дані
В-клітини	CD20 BAFF ARPIL HMG-CoA JAK2	Ритуксимаб (мабтера) — химерні моноклональні антитіла миші/людини, які специфічно зв'язуються з антигеном CD20 (лікування резистентної хвороби за даними KDIGO, 2012); Belimumab (Benlysta) — гуманізовані чоловічі моноклональні антитіла проти BlyS; Atacicept — гуманізований гібридний білок, блокує активацію В-клітин на TNF-рецептор; Epratuzumab — гуманізовані чоловічі антитіла проти CD22 на В-клітинах; аторвастатин?
Т-клітини	mTOR Nrf2 NF-κB Tregs	Сиролімус? (інгібіція mTOR)
Innate immune mediators	IL-6 IL-10 IL-17 IFN TNF Complement CRP TLR TWEAK	Tocilizumab — гуманізовані антитіла проти рецепторів до IL-6

Закінчення табл. 1

1	2	3
Терапія стовбуровими клітинами	Гемопоетичні Мезенхімальні	При застосуванні гемопоетичних клітин виникали ангіомієлопроліферативні ураження в місцях ін'єкцій і гематурія
Вплив на проліферацію	Inosine monophosphate dehydrogenase DHODH Topoisomerase I	Мофетилу мікофенолат (лікування III, IV і V класів люпус-нефриту за даними KDIGO, 2012), Irinotecan — інгібітор топоізомерази I
Протеосома	26S mammalian proteasome	Delanzomib — інгібітор протеосоми 26S
Тирозинкіназа	Syk PDGF PI3k MARK	Експериментальні дані
Сфінгозин	S1P1R	Агоніст рецептора 1 S1P1 — FTY720

Примітки: *BAFF* — В-клітин-активуєчий фактор; *CD40L* — ліганд *CD40*; *ICOS* — індукційний коstimулятор Т-клітин; *IFN* — інтерферон; *TLR* — Toll-подібний рецептор, *S1P1R* — *S1P1* рецептор.

Получено 15.01.14 □

Симпозіуми представлені для підготовки перед їх проходженням в он-лайн режимі на сайтах: www.mif-ua.com або www.nephrology.kiev.ua.

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання симпозіуму. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження симпозіуму ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом (www.mif-ua.com — для ДонНМУ ім. М. Горького, www.nephrology.kiev.ua — для НМАПО ім. П.Л. Шупика). Сертифікат можна самостійно безкоштовно роздрукувати з сайту або замовити через сайт у магазинах медкниги «Буквамед».

СИМПОЗИУМ № 164 «ДИСЛІПІДЕМІЯ ПРИ ХХН»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, кардіологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з Клінічною практичною настановою KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (резюме рекомендацій), що надрукована на с. 57 цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 164 «Дисліпідемія при ХХН»

1. У дорослих з уперше виявленою ХХН (у тому числі тих, які лікувались хронічним діалізом або з трансплантованою ниркою):

А. Рекомендується оцінка ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди).

Б. Не рекомендується оцінка ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди).

В. Рекомендується оцінка ліпідного профілю за загальним холестерином.

Г. Рекомендується оцінка ліпідного профілю за вмістом тригліцеридів.

Д. Рекомендується оцінка ліпідного профілю за ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридами.

Правильна відповідь — у положенні 1.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

2. У дорослих із ХХН (у тому числі тих, які лікувались хронічним діалізом або з трансплантованою

ниркою) після одноразової оцінки ліпідного профілю подальше вимірювання рівнів ліпідів:

А. Не обов'язкове для більшості пацієнтів.

Б. Обов'язкове для більшості пацієнтів.

В. Обов'язкове для більшості пацієнтів щорічно.

Г. Обов'язкове для більшості пацієнтів щоквартально.

Д. Обов'язкове для більшості пацієнтів щомісячно.

Правильна відповідь — у положенні 1.2 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

3. У дорослих віком ≥ 50 років із рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які не лікувались хронічним діалізом або не отримали нирковий трансплантат (ШКФ категорії G3a-G5):

А. Рекомендується лікування виключно комбінацією статину/ezetимібу.

Б. Не рекомендується лікування статином або комбінацією статину/ezetимібу.

В. Рекомендується лікування виключно статином.

Г. Рекомендується лікування статином або комбінацією статину/ezetимібу.

Д. Рекомендується лікування фенофібратом.

Правильна відповідь — у положенні 2.1.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

4. У дорослих віком ≥ 50 років із ХХН і рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (ШКФ категорії G1-G2):

А. Рекомендується лікування фенофібратом.

Б. Не рекомендується лікування статином або комбінацією статину/ezetимібу.

В. Рекомендується лікування статином.

Г. Рекомендується лікування виключно статином.

Д. Рекомендується лікування виключно комбінацією статину/ezetимібу.

Правильна відповідь — у положенні 2.1.2 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

5. Серед дорослих віком 18–49 років із ХХН, які не отримували хронічного діалізу або трансплантацію нирки, пропонується лікування статином у пацієнтів:

А. З однією або декількома з таких ознак: відома ішемічна хвороба (інфаркт міокарда або коронарна ревазуляризація), цукровий діабет, перенесений ішемічний інсульт, очікувана 10-річна ймовірність коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 10\%$.

Б. З однією з таких ознак: відома ішемічна хвороба (інфаркт міокарда або коронарна ревазуляризація), цукровий діабет, перенесений ішемічний інсульт, очікувана 10-річна ймовірність коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 10\%$.

В. З декількома з таких ознак: відома ішемічна хвороба (інфаркт міокарда або коронарна ревазуляризація), цукровий діабет, перенесений ішемічний інсульт, очікувана 10-річна ймовірність коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 10\%$.

Г. З очікуваною 10-річною ймовірністю коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 50\%$.

Д. З очікуваною 50-річною ймовірністю коронарної смерті або несмертельного інфаркту міокарда $> 50\%$.

Правильна відповідь — у положенні 2.2 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

6. У дорослих із діаліз-залежною ХХН:

А. Пропонується не починати терапію статином або комбінацією статину/ezetимібу.

Б. Пропонується починати терапію статином.

В. Пропонується починати терапію комбінацією статину/ezetимібу.

Г. Пропонується починати терапію фенофібратом.

Д. Пропонується починати терапію статином або комбінацією статину/ezetимібу.

Правильна відповідь — у положенні 2.3.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

7. У пацієнтів, які вже отримують статини або комбінацію статину/ezetимібу на час початку діалізу:

А. Пропонується продовжувати приймати ці препарати, як і раніше.

Б. Пропонується не продовжувати приймати ці препарати.

В. Пропонується продовжувати приймати лише статин.

Г. Пропонується продовжувати приймати лише комбінацію статину/ezetимібу.

Д. Пропонується продовжувати приймати фенофібрат.

Правильна відповідь — у положенні 2.3.2 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

8. У дорослих реципієнтів ниркового транспланта пропонується лікування:

А. Комбінацією статину/ezetимібу.

Б. Статином.

В. Езетимібом.

Г. Фенофібратом.

Д. Будь-яким із зазначених препаратів.

Правильна відповідь — у положенні 2.3.4 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

9. У дітей із уперше встановленою ХХН (у тому числі лікованих хронічним діалізом або трансплантацією нирки):

А. Рекомендується оцінка ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди).

Б. Не рекомендується оцінка ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди).

В. Рекомендується оцінка лише загального холестерину.

Г. Рекомендується оцінка лише тригліцеридів.

Д. Рекомендується оцінка лише ЛПНЩ і ЛПВЩ.

Правильна відповідь — у положенні 3.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

10. У дітей із ХХН (у тому числі пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію нирки) пропонується:

А. Щорічне вимірювання рівнів ліпідів.

Б. Щоквартальне вимірювання рівнів ліпідів на теще.

- В. Щомісячне вимірювання рівнів ліпідів натще.
- Г. Щорічне вимірювання рівнів ліпідів натще.
- Д. Не проводити вимірювання рівнів ліпідів.

Правильна відповідь — у положенні 3.2 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

11. У дітей віком до 18 років із ХХН (у тому числі пацієнтів, лікованих хронічним діалізом або трансплантацією нирки) пропонується:

- А. Починати лікування статинами або комбінацією статину/ezetимібу.
- Б. Починати лікування статинами.
- В. Не починати лікування статинами або комбінацією статин/ezetиміб.
- Г. Починати лікування комбінацією статину/ezetимібу.
- Д. Починати лікування фенофібратом.

Правильна відповідь — у положенні 4.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

12. У дорослих із ХХН (у тому числі пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію нирки) і гіпертригліцеридемією пропонується:

- А. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя.
- Б. Не застосовувати терапевтичні зміни способу життя.
- В. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя 3 доби на тиждень.
- Г. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя лише за умови непрацездатності.
- Д. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя лише до трансплантації нирки.

Правильна відповідь — у положенні 5.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

13. У дітей із ХХН (у тому числі пацієнтів, які отримували хронічний діаліз або трансплантацію нирки) і гіпертригліцеридемією пропонується:

- А. Не застосовувати терапевтичні зміни способу життя.
- Б. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя 3 доби на тиждень.
- В. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя.
- Г. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя лише за умов непрацездатності.
- Д. Застосовувати терапевтичні зміни способу життя лише до трансплантації нирки.

Правильна відповідь — у положенні 6.1 Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

14. Для забезпечення лікування дисліпідемії при ХХН у дорослих пацієнтів використовують:

- А. Статин або комбінацію статину/ezetимібу.
- Б. Лише статин.
- В. Лише комбінацію статину/ezetимібу.
- Г. Лише фенофібрат.
- Д. Будь-який із перелічених препаратів.

Правильна відповідь — у положеннях Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії при ХХН (2013).

15. Для забезпечення лікування дисліпідемії при ХХН у дітей використовують:

- А. Лише фенофібрат.
- Б. Статин або комбінацію статину/ezetимібу.
- В. Лише статин.
- Г. Лише комбінацію статину/ezetимібу.
- Д. Жодний із перелічених препаратів.

Правильна відповідь — у положеннях Клінічної практичної настанови KDIGO з ведення дисліпідемії ХХН (2013).

СИМПОЗІУМ № 165 «ДІАБЕТИЧНА ХВОРОБА НИРОК У СВІТЛІ НАСТАНОВ ADA, 2014»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, ендокринологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся зі стандартами медичної допомоги при цукровому діабеті 2014 року (вистяги з резюмуючої частини рекомендацій ADA, 2014), що надруковані на с. 43 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 165 «Діабетична хвороба нирок у світлі настанов ADA, 2014»

1. Для встановлення діагнозу цукрового діабету використовують:

А. Лише А1с.

Б. Лише 2-годинний тест із 75 г глюкози.

В. Лише випадкове виявлення діагностично значущого рівня глікемії.

Г. А1с, глюкозу натще, 2-годинний тест із 75 г глюкози, випадкове виявлення діагностично значущого рівня глікемії.

Д. Лише двічі підтверджений один із перелічених тестів.

Правильна відповідь — у розділі «Існуючі критерії для діагностики цукрового діабету».

2. Для встановлення діагнозу цукрового діабету діагностично значущим є рівень А1с:

А. $\geq 6,5\%$.

Б. $\geq 6\%$.

В. $\geq 7\%$.

Г. $\geq 5,5\%$.

Д. $\geq 6,2\%$.

Правильна відповідь — у розділі «Існуючі критерії для діагностики цукрового діабету».

3. Для встановлення діагнозу цукрового діабету діагностично значущим є рівень глікемії натще:

А. $\geq 5,5$ ммоль/л.

Б. $\geq 6,0$ ммоль/л.

В. $\geq 6,5$ ммоль/л.

Г. $\geq 7,0$ ммоль/л.

Д. $\geq 7,5$ ммоль/л.

Правильна відповідь — у розділі «Існуючі критерії для діагностики цукрового діабету».

4. Для встановлення діагнозу цукрового діабету діагностично значущим рівнем глікемії у 2-годинний пробі із 75 г глюкози є:

А. ≥ 9 ммоль/л.

Б. ≥ 10 ммоль/л.

В. $\geq 11,1$ ммоль/л.

Г. ≥ 12 ммоль/л.

Правильна відповідь — у розділі «Існуючі критерії для діагностики цукрового діабету».

5. Для встановлення діагнозу цукрового діабету в пацієнтів із класичними симптомами гіперглікемії при випадковому виявленні глікемії діагностично значущим рівнем глюкози плазми крові є:

А. ≥ 9 ммоль/л.

Б. ≥ 10 ммоль/л.

В. $\geq 11,1$ ммоль/л.

Г. ≥ 12 ммоль/л.

Правильна відповідь — у розділі «Існуючі критерії для діагностики цукрового діабету».

6. Цільовий рівень HbA1c у дорослих становить:

А. $< 6\%$.

- Б. < 7 %.
- В. < 8 %.
- Г. < 9 %.

Правильна відповідь — у розділі «Цільові значення глікемії у дорослих».

7. Для зниження ризику або прогресування діабетичної нефропатії слід:

- А. Оптимізувати контроль глікемії й артеріального тиску.
- Б. Достатньо оптимізувати лише рівень глікемії.
- В. Достатньо оптимізувати лише рівень артеріального тиску.
- Г. Недостатньо оптимізувати рівень глікемії й артеріального тиску, слід зменшити рівень харчового натрію хлориду.
- Д. Недостатньо оптимізувати рівень глікемії й артеріального тиску, зменшити рівень фізичних навантажень.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

8. У пацієнтів із діабетом 1-го типу тривалістю понад 5 років та з моменту встановлення діагнозу діабету 2-го типу слід:

- А. Щороку виконувати тест для оцінки екскреції альбуміну з сечею.
- Б. Щоквартально виконувати тест для оцінки екскреції альбуміну з сечею.
- В. Щомісяця виконувати тест для оцінки екскреції альбуміну з сечею.
- Г. Виконувати тест для оцінки екскреції альбуміну з сечею один раз на 2 роки.
- Д. Виконувати тест для оцінки екскреції альбуміну з сечею один раз на 3 роки.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

9. Для первинної профілактики діабетичної хвороби нирок у пацієнтів із нормальним артеріальним тиском та екскрецією альбуміну з сечею менше 30 мг/24 години:

- А. Рекомендується застосовувати ІАПФ або БРА.
- Б. Не рекомендується застосовувати ІАПФ або БРА.
- В. Рекомендується застосовувати метформін.
- Г. Рекомендується застосовувати глітазони.
- Д. Рекомендується застосовувати бета-блокатори.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

10. Для лікування невагітних пацієнтів з альбумінурією ≥ 30 мг/24 години рекомендуються:

- А. ІАПФ або БРА.
- Б. Бета-блокатори.
- В. Блокатори кальцієвих каналів.
- Г. Тіазидні діуретики.
- Д. Фітотерапія.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

11. При застосуванні ІАПФ, БРА та сечогінних препаратів слід контролювати:

- А. Достатньо лише контролювати рівень креатиніну.
- Б. Достатньо лише контролювати рівень калію.
- В. Рівні креатиніну й калію сироватки крові.
- Г. Недостатньо контролювати лише рівень креатиніну й калію.
- Д. Усі біохімічні параметри.

Правильна відповідь — розділі «Нефропатія».

12. Оцінку і корекцію можливих ускладнень ХХН за наявності діабету слід проводити:

- А. При ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м².
- Б. ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м².
- В. ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м².
- Г. ШКФ < 90 мл/хв/1,73 м².
- Д. Будь-якому показнику ШКФ.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

13. Можливі комбінації антигіпертензивних препаратів у лікуванні діабетичної хвороби нирок:

- А. ІАПФ + БРА.
- Б. ІАПФ + блокатор кальцієвих каналів.
- В. БРА + блокатор кальцієвих каналів.
- Г. ІАПФ/БРА + діуретик.
- Д. Усі, крім ІАПФ + БРА.

Правильна відповідь — у розділі «Нефропатія».

14. Метформін можна застосовувати в пацієнтів із ХХН:

- А. При ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м².
- Б. ШКФ > 10 мл/хв/1,73 м².
- В. При будь-яких значеннях ШКФ.
- Г. ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² і тривалості захворювання понад 1 рік.
- Д. ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м² і тривалості захворювання менше ніж 1 рік.

Правильна відповідь — у розділі «Кардіоваскулярна хвороба».

15. Пацієнтам із цукровим діабетом слід рекомендувати:

- А. Обмеження паління.
- Б. Поступове зниження кількості цигарок.
- В. Обмеження паління лише при мікросудинних ускладненнях.
- Г. Відмову від паління.
- Д. Відмову від паління лише при мікросудинних ускладненнях.

Правильна відповідь — у розділі «Відмова від куріння».

16. Терапія статинами:

- А. Протипоказана при вагітності.
- Б. Не протипоказана при вагітності.
- В. Не протипоказана при вагітності за умови призначення до вагітності.
- Г. Потребує зменшення дози при вагітності.
- Д. Потребує збільшення дози при вагітності.

Правильна відповідь — у розділі «Дисліпідемія».

СИМПОЗІУМ № 166 «ЗАСНОВАНІ НА ДОКАЗАХ РЕКОМЕНДАЦІЇ 2014 РОКУ З ЛІКУВАННЯ ВИСОКОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ДОРΟΣЛИХ ОСІБ»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, кардіологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся із «Заснованими на доказах рекомендаціями 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб», що надруковані на с. 46 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 166 «Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб»

1. У загальній популяції віком ≥ 60 років слід ініціювати фармакологічне лікування для зниження кров'яного тиску:

А. При досягненні систолічного артеріального тиску ≥ 140 мм рт.ст.

Б. При досягненні систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт.ст.

В. При досягненні систолічного артеріального тиску ≥ 150 мм рт.ст.

Г. При досягненні систолічного артеріального тиску ≥ 130 мм рт.ст.

Д. При досягненні систолічного артеріального тиску ≥ 170 мм рт.ст.

Правильна відповідь — у рекомендації 1 JNC 8.

2. У загальній популяції віком ≥ 60 років слід ініціювати фармакологічне лікування для зниження кров'яного тиску:

А. При досягненні діастолічного артеріального тиску ≥ 90 мм рт.ст.

Б. При досягненні діастолічного артеріального тиску ≥ 100 мм рт.ст.

В. При досягненні діастолічного артеріального тиску ≥ 110 мм рт.ст.

Г. При досягненні діастолічного артеріального тиску ≥ 120 мм рт.ст.

Д. При досягненні діастолічного артеріального тиску ≥ 80 мм рт.ст.

Правильна відповідь — у рекомендації 1 JNC 8.

3. У загальній популяції віком ≥ 60 років слід ініціювати фармакологічне лікування для досягнення цільового:

А. Діастолічного артеріального тиску < 70 мм рт.ст.

Б. Діастолічного артеріального тиску < 80 мм рт.ст.

В. Діастолічного артеріального тиску < 90 мм рт.ст.

Г. Діастолічного артеріального тиску < 100 мм рт.ст.

Д. Діастолічного артеріального тиску < 110 мм рт.ст.

Правильна відповідь — у рекомендації 1 JNC 8.

4. У загальній популяції віком ≥ 60 років слід ініціювати фармакологічне лікування для досягнення цільового:

А. Систолічного артеріального тиску < 130 мм рт.ст.

Б. Систолічного артеріального тиску < 140 мм рт.ст.

В. Діастолічного артеріального тиску < 90 мм рт.ст.

Г. Діастолічного артеріального тиску < 100 мм рт.ст.

Д. Діастолічного артеріального тиску < 110 мм рт.ст.

Правильна відповідь — у рекомендації 4 JNC 8.

13. Початкове антигіпертензивне лікування в пацієнтів без наявного діабету повинне включати:

А. Лише тiazидний діуретик, блокатор кальцієвих каналів.

Б. Лише ІАПФ або БРА.

В. Лише блокатор кальцієвих каналів, ІАПФ або БРА.

Г. Лише тiazидний діуретик.

Д. Тiazидний діуретик, блокатор кальцієвих каналів, ІАПФ або БРА.

Правильна відповідь — у рекомендації 6 JNC 8.

14. Початкове антигіпертензивне лікування у пацієнтів із наявним діабетом повинне включати:

А. Тiazидний діуретик, блокатор кальцієвих каналів, ІАПФ або БРА.

Б. Лише тiazидний діуретик, блокатор кальцієвих каналів.

В. Лише ІАПФ або БРА.

Г. Лише блокатор кальцієвих каналів, ІАПФ або БРА.

Д. Тiazидний діуретик.

Правильна відповідь — у рекомендації 6 JNC 8.

15. У загальній популяції віком ≥ 18 років із ХХН початкове антигіпертензивне лікування (або доповнення) повинне включати:

А. Тільки ІАПФ або блокатор кальцієвих каналів.

Б. Тільки блокатор кальцієвих каналів.

В. ІАПФ або БРА.

Г. Тільки бета-блокатор.

Д. Тільки БРА.

Правильна відповідь — у рекомендації 8 JNC 8.

ПАМ'ЯТКА ПАЦІЄНТА З АНЕМІЄЮ

Якщо ви маєте хронічну хворобу нирок або діабетичну нефропатію та наявну анемію, вам слід проконсультуватись у нефролога.

Анемією називається концентрація гемоглобіну < 130 г/л у чоловіків і < 120 г/л у жінок. Анемія може бути проявом ураження нирок. Для її виявлення слід провести клінічний аналіз крові, визначити абсолютну кількість ретикулоцитів, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином та сироватковий вміст вітаміну В₁₂ і рівень фолієвої кислоти. За наявності знижених показників зазначених аналізів консультируйтесь із нефрологом.

Найчастіше анемія в пацієнтів із хронічною хворобою нирок має характер залізодефіцитної та обумовлена зниженням синтезу еритропоєтину — речовини, що виробляється нирками та підтримує нормальний рівень гемоглобіну. Тому лікування анемії при ураженні нирок починається з корекції недостатності заліза препаратами заліза, що приймаються перорально, а при гемоглобіні менше 90 г/л — внутрішньовенно. За необхідності призначають також фолієву кислоту та вітамін В₁₂.

При неефективності зазначених методів корекції анемії консультируйтесь із нефрологом. Проте при зниженні гемоглобіну менше 100 г/л, а у пацієнтів, які отримують діаліз, — менше 90 г/л, слід обговорити з лікарем призначення еритропоєтинстимулюючих агентів у підшкірних або внутрішньовенних ін'єкціях 1–3 рази на тиждень або препаратом пролонгованої дії — один раз на 2 тижні.

Лікування анемії є замісною терапією, тому проводиться постійно і безперервно, лише змінюються дози. Цільовим рівнем гемоглобіну для тих, хто страждає від хронічної хвороби нирок, є рівень гемоглобіну 110–115 г/л. Після досягнення цього рівня доза препаратів зменшується, але їх призначення, як правило, не припиняється.

Наявну анемію слід лікувати, щоб зберегти сили, не втрачати бадьорість, зберегти функцію головного мозку та серця.

Список літератури

1. Клінічні практичні настанови KDIGO з анемії ПРИ ХХН // *Почки*. — 2013. — № 1. — С. 71-76. □

Долгосрочное исследование пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и умеренным нарушением функции почек показывает, что дапаглифлозин снижает массу тела и артериальное давление, но не улучшает гликемический контроль

Kohan D.E., 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.* — 2013 Sep 25; doi: 10.1038/ki.2013.356. (Original) PMID: 24067431

У больных сахарным диабетом (СД) улучшение гликемии с помощью ингибиции натрий-глюкозного котранспортера 2 зависит от способности почек фильтровать глюкозу. Dapagliflozin — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 — снижает гипергликемию у пациентов с сахарным диабетом и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании мы оценивали ежедневное лечение дапаглифлозином 252 пациентов с недостаточно контролируемым СД 2-го типа и умеренными нарушениями функции почек.

Первичная конечная точка — среднее изменение уровня HbA1c — статистически не отличалась от плацебо после 24 недель лечения (–0,41 % и –0,44 % на 5 и 10 мг дозы соответственно и –0,32 % — в группе плацебо). Среднее изменение исходного веса было –1,54 и –1,89 кг при использовании 5 и 10 мг дозы соответственно и 0,21 кг — в группе плацебо. Среднее систолическое и диастолическое артериальное давление снизилось в группе принимавших дапаглифлозин по сравнению с плацебо. Через 104 недели 13 пациентов, получавших дапаглифлозин, имели переломы костей. На первой неделе средний уровень креатинина повысился в группе принимавших 5 мг дапаглифлозина (0,13 мг/дл) и 10 мг (0,18 мг/дл) и не изменился далее в течение 104 недель. Средняя величина электролитов сыворотки не изменилась в каждой группе, меньше эпизодов гиперкалиемии было в группе принимавших дапаглифлозин. Таким образом, у пациентов с умеренной почечной недостаточностью дапаглифлозин не улучшает гликемический контроль, но снижает массу тела и артериальное давление.

Долгосрочные риски для доноров почек

Mjoen G., Hallan S., Hartmann A. et al. Long-term risks for kidney donors // *Kidney Int.* — 2013 Nov 27; doi: 10.1038/ki.2013.460. (Original) PMID: 24284516

Предыдущие исследования показали, что живые доноры почек долго поддерживают функцию почки

и не испытывают увеличения сердечно-сосудистой или общей смертности. Тем не менее большинство исследований включали контрольные группы менее здоровых людей, чем живые доноры, и имели относительно короткие последующие периоды наблюдения. В настоящем исследовании мы сравнили долгосрочную функцию почек и сердечно-сосудистую и общую смертность живых доноров почки по сравнению с контрольной группой лиц, которые имели бы право на пожертвование органа. Смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность и терминальная стадия почечной недостаточности (ХПН) были выявлены у 1901 лица, которые пожертвовали почку в период с 1963 по 2007 год, с медианой наблюдения 15,1 года. Была выбрана контрольная группа из 32 621 человека, потенциально имеющих право на донорство почек, с медианой наблюдения 24,9 года. Отношение рисков смерти от всех причин было значительно увеличено — до 1,30 (95% доверительный интервал 1,11–1,52) для доноров по сравнению с контрольной группой. Отмечено значительное увеличение сердечно-сосудистой смерти — до 1,40 (1,03–1,91) и увеличение риска ХПН, который также значительно вырос — до 11,38 (4,37–29,6). Общая частота ХПН среди доноров составила 302 случая на 1 миллион. Иммунологические заболевания почек стали основной причиной ХПН у доноров. Таким образом, доноры почек находятся в группе повышенного долгосрочного риска по терминальной почечной недостаточности, сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с контрольной группой лиц, не являющихся донорами, но имеющими право на донорство.

Фенофибрат и почечные болезни

Fenofibrate and Renal Disease. Clinical Effects in Diabetes. Ru-Dee Ting, Anthony Keech. Disclosures. Clin. Lipidology. — 2013. — 8(6). — 669-680

Фенофибрат, как известно, повышает уровень креатинина сыворотки, но этот эффект является полностью обратимым даже после длительного лечения. Механизм, лежащий в основе этого явления, мало изучен, но фенофибрат не нарушает истинную клубочковую функцию, если судить по клиренсу инулина — золотому стандарту измерения почечной функции. Этот ятрогенный рост креатинина не увеличивает риск неблагоприятных почечных исходов или сердечно-сосудистых событий. В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что фенофибрат в состоянии уменьшить альбуминурию и замедлить темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот положительный эффект фенофибрата на СКФ

нивелируется, когда временное снижение СКФ исчезает при прекращении приема препарата. Интересно, что в одном из исследований пациенты с наибольшим повышением креатинина на фоне приема фенофибратата имели и наилучшие показатели сердечно-сосудистых событий.

Прогнозирование смертности у гемодиализных больных. Сравнение методов УЗИ легких, данных биоимпеданса и параметров эхокардиографии

Siriopol D., Hogas S., Voroneanu L., Onofriescu M., Apetrii M., Oleniuc M., Moscalu M., Sascau R., Covic A. Predicting Mortality in Haemodialysis Patients. A Comparison Between Lung Ultrasonography, Bioimpedance Data and Echocardiography Parameters // Nephrol. Dial. Transplant. — 2013. — 28(11). — 2851-2859

История вопроса. Использование ультразвукового исследования (УЗИ) легкого с целью оценки наличия экстрavasкулярной воды в легких и его последствий получило большое распространение в различных клинических областях, включая в последние годы пациентов с терминальной ХПН, получающих лечение с помощью гемодиализа (ГД). Наличие жидкости в легких является прямым следствием либо общей гипергидратации, либо/и сердечной дисфункции, но точный вклад каждой из этих составляющих, влияющих на смертность, неизвестен.

Методы. В это проспективное обсервационное исследование мы включили 96 пациентов из одного отделения ГД, где пациенты получали ежедневно 3 сеанса ГД. Мы использовали три различных метода оценки: УЗИ легких (пред- и постдиализное), биоимпедансную спектроскопию (пред- и постдиализную) и эхокардиографию (додиализную). Целью исследования была проверка новизны прогностической ценности УЗИ легких (ULC) в сочетании с данными биоимпеданса (TBW), наличия внесосудистой жидкости, гидратационного статуса (DNS) и нескольких эхокардиографических параметров. Смертность была проанализирована в среднем через 405,5 дня наблюдения.

Результаты. Преддиализная жидкость в легких была классифицирована как умеренная (ULC = 16–30) у 19,8 % пациентов и как тяжелая — у 12,5 % пациентов (ULC > 30), в то время как только у 19,8 % из них документирована видимая гипергидратация (DNS > 15 %). Результаты додиализного УЗИ легких достоверно коррелируют со всеми параметрами биоимпеданса. В многомерной модели Кокса, которая включала оценку ULC, демографические, эхокардиографические и биоимпедансные параметры, факторами, которые остались в значительной степени связанными со временем выживания, были данные УЗИ легких до диализа и индекс массы левого желудочка. Значения параметров УЗИ легких в додиализе оказывают существенное влияние на вы-

живание пациентов, в то время как биоимпедансный статус гидратации не имеет значительной информативности с точки зрения выживания.

Выводы. Насколько нам известно, это исследование является первым, в котором сравниваются три различные стратегии для предсказания смертности у пациентов, получающих гемодиализ. Шкала данных по УЗИ легких стала лучшим предиктором в отношении гидратации и показателя статус-смертность, независимо от биоимпедансных параметров в этой группе населения.

Чрескожная почечная денервация для лечения резистентной артериальной гипертензии

Schlaich M.P., Schmieder R.E., Bakris G., Blankestijn P.J., Böhm M., Campese V.M., Francis D.P., Chir B., Grassi G., Hering D., Katholi R., Kjeldsen S., Krum H., Mahfoud F., Mancia G., Messerli F.H., Narkiewicz K., Parati G., Rocha-Singh K.J., Ruilope L.M., Rump L.C., Sica D.A., Sobotka P.A., Tsioufis C., Vonend O., Weber M.A., Williams B., Zeller T., Esler M.D. Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — 62(22). — 2031-2045

Технология катетерной радиочастотной абляции, разрушающая эфферентные и афферентные почечные нервы, недавно была введена в клиническую медицину после демонстрации значительного снижения систолического и диастолического артериального давления. Данные клинических исследований, доступные в настоящий момент, были получены в основном у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, определяемой как наличие стойкого систолического давления ≥ 160 мм рт.ст. (или ≥ 150 мм рт.ст. у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа), несмотря на соответствующее фармакологическое лечение не менее чем 3 антигипертензивными препаратами, один из которых — мочегонное средство. Соответственно, эти критерии и пороги артериального давления следует иметь в виду при выборе пациентов для абляции почечных нервов. Вторичные формы гипертензии и псевдорезистентности, такие как несоблюдение режима приема лекарств, непереносимость лекарственных препаратов, гипертензия «белого халата», должны быть исключены, 24-часовое амбулаторное мониторирование артериального давления является обязательным в данном контексте. Существуют теоретические опасения в отношении почечной безопасности, поэтому выбранные пациенты должны иметь сохранную функцию почек, скорость клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин/1,73 м². Перед процедурой проводится оценка водного статуса, режим лечения осуществляется в специализированных центрах, оснащенных соответствующей инфраструктурой, чтобы справиться с потенциальными процедурными осложнениями, что позволяет све-

сти к минимуму потенциальные риски пациентов. Данные долгосрочной безопасности и эффективности ограничены 3 годами наблюдения в небольших группах пациентов, поэтому усилия по мониторингу лечения больных имеют решающее значение для определения долгосрочного проведения процедуры. Хотя абляция почечных нервов может иметь благотворные последствия для других состояний, характеризующихся повышенной активностью симпатической нервной системы, потенциальное использование метода в настоящее время должно быть ограничено формальными исследованиями его безопасности и эффективности.

Острое повреждение почек и смерть, связанные с блокадой ренин-ангиотензиновой системы в кардиоторакальной хирургии. Метаанализ обсервационных исследований

Yacoub R., Patel N., Lohr J.W., Rajagopalan S., Nader N., Arora P. Acute Kidney Injury and Death Associated With Renin Angiotensin System Blockade in Cardiothoracic Surgery. A Meta-analysis of Observational Studies // Am. J. Kidney Dis. — 2013. — 62(6). — 1077-1086

Справочная информация. Острое повреждение почек (ОПП) является частым осложнением после сердечно-сосудистых хирургических вмешательств. Использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) до операции является спорным из-за противоречивых результатов их влияния на частоту послеоперационного ОПП и смертности.

Дизайн исследования. Метаанализ потенциальных или ретроспективных обсервационных исследований (с 1950 по январь 2013 года) с использованием MEDLINE, EMBASE, Кокрановской библиотеки, конференций и ClinicalTrials.gov без ограничений языка.

Объект. Пациенты, подвергшиеся сердечно-сосудистым операциям.

Критерии выбора исследований. Ретроспективные или проспективные исследования, оценивающие влияние предоперационного применения блокаторов РАС на развитие послеоперационного ОПП и/или смертности у взрослых пациентов.

Вмешательство. Предоперационное использование блокаторов РАС. Использование блокаторов РАС было определено как долгосрочное использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина до дня операции.

Результаты. Первичным исходом было развитие послеоперационного ОПП; вторичным — смертность. ОПП было определено разными авторами по различным критериям. Смерть была установлена в течение 30 или 90 дней в различных исследованиях. В анализ были включены 29 исследований (4 проспективных и 25 ретроспективных); в 23 из них (с участием 69 027 пациентов) исследовали ОПП, в 18 (с участием 54 418 пациентов) изучали смертность. Неоднородность была найдена в исследованиях по ОПП ($I^2 = 82,5\%$), тогда как исследования были однородными в отношении смертности ($I^2 = 20,5\%$). Использование предоперационного блокирования РАС было связано с увеличением шансов как послеоперационного ОПП (ОР 1,17, 95% ДИ 1,01–1,36, $p = 0,04$), так и смерти (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06–1,35, $p = 0,005$).

Ограничения. Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, различия в определении ОПП, различная длительность наблюдений, используемая для анализа смертности, и погрешности в исключении отчетности по исходам.

Выводы. В ретроспективных исследованиях предоперационное использование блокаторов РАС было связано с повышением шансов послеоперационного ОПП и смерти у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое хирургическое вмешательство. Большое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование должно быть выполнено, чтобы подтвердить эти выводы. □

ПОДПИСКА — 2014

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ПОЧКИ НИРКИ

Включен в наукометрические базы данных **Science Index** и **Google Scholar**

подписной индекс
68277

Научно-практический журнал для врачей, занимающихся лечением заболеваний почек и их осложнений.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Иванов
Дмитрий Дмитриевич**

Заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, д.м.н., профессор.

Актуальная Инфектология

подписной индекс
86149

Профессиональное издание, освещающее современные подходы к диагностике, профилактике и лечению инфекционных заболеваний у детей и взрослых.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Ершова
Ирина Борисовна**

Заведующая кафедрой педиатрии с детскими инфекциями Луганского государственного медицинского университета, главный внештатный инфекционист департамента здравоохранения облгосадминистрации Луганской области, д.м.н., профессор.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Входит в наукометрические базы данных **Science Index** и **Google Scholar**

Газета «Новости медицины и фармации» — надежный источник научной информации для врачей различных специальностей. В газете оперативно публикуются все нормативные акты МЗ Украины, утвержденные стандарты и протоколы лечения, международные и отечественные рекомендации по лечению и диагностике различных заболеваний.

Любимая газета врачей Украины

подписной индекс
21742



ШЕФ-РЕДАКТОР
**Заславский
Александр
Юрьевич**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Брандис
Татьяна
Яковлевна**



ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
**Куприненко
Наталья
Васильевна**

Тематические номера газеты «Новости медицины и фармации»

- Антимикробная и противовирусная терапия
- Аллергология и пульмонология
- Гастроэнтерология
- Кардиология и ревматология
- Неврология
- Офтальмология

Информацию о подписке на другие издания Издательского дома «Заславский» смотрите на www.mif-ua.com

Мы рады видеть Вас среди подписчиков Издательского дома «Заславский» в 2014 году. Надеемся, что все наши издания, а также все подготовленные нами подарки, которые Вы получите, будут Вам полезны и интересны. Ждем Вас.

АНКЕТА ПОДПИСЧИКА

Фамилия _____ **АДРЕС:**
Имя _____ Индекс _____
Отчество _____ Область _____
Специальность _____ Район _____
Место работы _____ Город _____
_____ Улица _____
Должность _____ Дом _____ Кв. _____
Телефоны: мобильный _____
рабочий _____ домашний _____
E-mail: _____ Дата _____ Личная подпись _____

С целью выполнения условий ЗУ «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. подписчик добровольно дает свое безусловное согласие на обработку издателем любых персональных данных подписчика.

ПОДПИСКА — 2014

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ



ПРЕИМУЩЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ

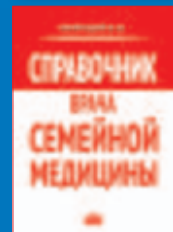
РЕДАКЦИОННОЙ ПОДПИСКИ:



1 Оплата за издания производится без почтового сбора (цены указаны в бланке заказа).

2 Оформляя редакционную подписку на любое издание, Вы получаете сертификат магазина «Буквамед» с 7% скидкой.

3 При оформлении редакционной подписки на газету «Новости медицины и фармации» Вы получаете в подарок книгу «Справочник врача семейной медицины» (год издания — 2013).



РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА НА ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ НА 2014 ГОД

БЛАНК ЗАКАЗА И СЧЕТ-ФАКТУРА*

Постачальник ТОВ «Агенція медичної періодичної преси»
ЄДРПОУ 35655850, тел. 8-062-338-21-11
Р/р 26008210015658 в АТ «Прокредит Банк»,
Київ, МФО 320984
Є платником єдиного податку
Адреса: 83102, м. Донецьк, пр. Ленінський, 25/125

Одержувач _____

Адреса:

тел.:

Замовлення Без замовлення

Рахунок-фактура № ПП-0000 _____

від «___» _____ 2014 р.

№	НАЙМЕНУВАННЯ	ОБ'ЄМ	СУМА БЕЗ ПДВ
1.	КОМПЛЕКТ-ПРОФИ (для лечебных учреждений и медицинских вузов)	<input type="checkbox"/> Газета «Новости медицины и фармации» + все журналы	7 410,00
2.	Газета «Новости медицины и фармации»	<input type="checkbox"/> 22 номера	550,00
Тематические номера газеты «Новости медицины и фармации» на 2014 год			
3.	Аллергология и пульмонология	<input type="checkbox"/> 2 номера	140,00
4.	Антимикробная и противовирусная терапия	<input type="checkbox"/> 2 номера	140,00
5.	Гастроэнтерология	<input type="checkbox"/> 6 номеров	420,00
6.	Кардиология и ревматология	<input type="checkbox"/> 6 номеров	420,00
7.	Неврология	<input type="checkbox"/> 6 номеров	420,00
8.	Офтальмология	<input type="checkbox"/> 2 номера	140,00
Журналы			
9.	Журнал «Актуальная инфектология»	<input type="checkbox"/> 4 номера	280,00
10.	Журнал «Почки»	<input type="checkbox"/> 4 номера	280,00
		<input type="checkbox"/> Без ПДВ	0,00
		<input type="checkbox"/> Всего:	

Всего на сумму:
Без ПДВ

Вписав (ла):

Заславская Л.М.

* Если вы — юридическое лицо и решили подписаться на определенные издания, сделайте отметку в строке выбранного издания и проставьте итоговую сумму в ячейке «Всего». Оригинал счета и договора мы вышлем на ваш почтовый адрес вместе с комплектом регистрационных документов предприятия.

* Если вы — физическое лицо, то оплатите по указанным в счете реквизитам выбранные вами издания. Затем заполните анкету подписчика и, приложив к ней копию платежного документа (квитанции), отправьте на наш адрес: 83030, Донецк, а/я 1347. Оригиналы документов мы вышлем на ваш домашний адрес.

Тел./факс +380 62 338-21-11. E-mail: info@mif-ua.com

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

К рассмотрению принимаются научные статьи, ранее не опубликованные.

Оригинальные, обзорные лекционные, проблемные и реферативные материалы публикуются бесплатно.

К опубликованию принимаются работы на украинском и русском языках. Объем оригинальных клинических статей не должен превышать 8–10 страниц, иных статей — до 5 страниц, рецензий — до 4 страниц, обзоров литературы и лекций — до 15 страниц, сообщений, писем в редакцию и т.д. — до 3 страниц.

На первой странице в левом верхнем углу приводятся инициалы и фамилии авторов, ниже — название статьи (большими буквами); далее — наименование учреждения, где выполнена работа, название страны. Под ними пишутся ключевые слова (число ключевых слов — не более четырех).

В левом верхнем углу обязательно указать УДК.

При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется придерживаться следующей схемы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

К статье должно прилагаться резюме, написанное на русском, украинском и английском языках, содержащее не более 175 слов, кратко характеризующее цель, методы, результаты и выводы исследования, описанные в рукописи. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок и ссылок.

Статьи можно присылать по почте (в таком случае к текстовому варианту статьи прилагается электронная версия в формате Word'97 2003 на носителе CD или DVD) или отправлять по электронной почте.

К статье должно прилагаться официальное направление от руководителя учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение о возможности опубликования статьи.

В конце статьи должны быть указаны сведения об авторах: фамилии, полные имя и отчество, должности, ученые степени и звания, контактные адреса (в том числе адреса электронной почты) и номера телефонов.

Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman с размером символов 12 pt с полуторным (1,5) интервалом между строками, ширина левого, верхнего и нижнего полей 2,5 см и правого поля 1,5. Страницы нумеровать в правом нижнем углу.

Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международной номенклатуры.

Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению

этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название. Все цифры, приводимые в таблице, должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам, приводимым в тексте. Необходимо указать место таблицы в статье и ее порядковый номер.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. В тексте (на полях) необходимо указать место рисунка и его порядковый номер. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. В подписях к рисункам должны быть приведены объяснения значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Библиография должна содержать работы главным образом за последние 7 лет, должна быть озаглавлена «Список литературы» и оформлена в соответствии с требованиями (см. «Бюлетень ВАК України», 2008, № 3, форма 23, с. 9–13). Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках, арабскими цифрами, соответствующими списку литературы, составленному последовательно, по порядку первого упоминания первоисточника в тексте или же в алфавитном порядке по фамилии первого автора. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. В списке к оригинальной статье не следует указывать более 15–18 источников литературы, а в обзоре литературы — более 50.

В конце статьи должен содержаться раздел «Конфликт интересов», в котором авторам необходимо сообщить о получении гонораров или иной материальной заинтересованности при подготовке материалов к публикации.

Работы, оформленные без соблюдения требований редакции, не регистрируются и не рассматриваются.

За правильность изложенного материала, приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Редакция оставляет за собой право исправлений и сокращений присланных статей.

После публикации все авторские права принадлежат редакции.

Все оригинальные статьи рецензируются и публикуются только после получения положительной рекомендации рецензентов.

Статьи направлять по адресу:
Редакция журнала «Почки»
А/я 1347,
г. Донецк, Украина, 83030
Тел./факс: +380(62) 338-21-11
E-mail: medredactor@bk.ru
(тема «В редакцию журнала «Почки»)

Если вы хотите приобрести одну из книг, вам нужно перечислить ее стоимость, указанную рядом, а также 12 грн за доставку «Укрпочтой», сделать копию квитанции, заполнить бланк книжного заказа и отправить нам по адресу:
83030, г. Донецк, а/я 1347.

Книги можно приобрести в фирменных магазинах
медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

- **Харьков**, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04, +380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01.
- **Донецк**, 83003, пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького, корпус 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45.
- **Киев**. Телефоны: +380 (67) 481-81-17, +380 (44) 353-72-45.

Для приобретения книг наложенным платежом
звоните по тел. **+380 (62) 338-21-11.**

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

БЛАНК КНИЖНОГО ЗАКАЗА

Код книги	Название книги	К-во, шт.

НЕФРОЛОГИЯ

Код книги	Название книги	Цена
Н04004	Актуальные проблемы нефрологии: учебно-метод. пособие / В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко. — 160 с.	31,00
Н04019	Анализы при болезнях почек и мочевыводящих путей: расшифровываем сами (2-е изд.) / Е.Н. Панкова. — 64 с.	25,00
Н04047	Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	66,00
Н04020	Берегите почки!: рекомендации нефролога / Л.Г. Узунян. — 128 с.	32,00
Н04023	Воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулуток. — 256 с.	61,00
Н04029	Все тайны энуреза / И.М. Османов, Е.И. Чернолуцкая. — 192 с.	32,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	235,00
Н04017	Детская нефрология / Под ред. Н. Сигела.	280,00
Н04010	Детская нефрология. Синдромный подход / Э.К. Петросян. — 192 с.	146,00
Н04046	Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — 400 с.	253,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	248,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04025	Диализный альманах / Е.А. Стецюк. — 340 с.	91,00
Н04031	Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. — 256 с.	175,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

H04028	Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите. — 656 с.	364,00
H04045	Клинический диализ / Ахмад Сугейл.	307,00
H04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	80,00
H04021	Лечение болезней почек. Новейший справочник / И.И. Зиберман. — 208 с.	43,00
H04022	Лечение почек диетами и травами (5-е изд.) / Л.В. Николайчук, Е.С.Козюк, И.В.Ревина. — 256 с.	46,00
H04041	Лечение почечной недостаточности / Николаев А.Ю.	336,00
H04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	193,00
H04032	Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения: руководство / Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И. и др. — 224 с.	160,00
H04013	Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / Крис А. О'Каллагхан. Перевод с англ. Под ред. Е.М. Шилова. — 128 с.	175,00
H04026	Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с.	49,00
H04007	Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М. Батюшин.	56,00
H04003	Нефрология. Практическое руководство: Учебное пособие / Ю.И. Гринштейн, М.М. Петрова, В.В. Кусаев, Н.В. Топольская, В.В. Шабалин, Т.Д. Верещагина, С.В. Ивлиев, И.В. Романова. — 176 с.	25,00
H04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	330,00
H04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	25,00
H04016	Нефрология: национальное руководство (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина. — 720 с.	825,00
H04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	105,00
H04036	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	352,00
H04011	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. — 2-е изд., испр. и доп. (книга + CD-диск) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	321,00
H04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	180,00
H04034	Основи нефрології / За ред. М.О. Колесника. — 380 с.	45,00
H04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	140,00
H04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	168,00
H04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
H04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
H04049	Почечная недостаточность и заместительная терапия / Блэйкли С.	470,00
H04050	Почечные осложнения сахарного диабета / Довлатян А.	148,00
H04014	Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Compendium / Под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — 640 с.	204,00
H04015	Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Н.А. Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов. — 896 с.	292,00
H04038	Руководство по нефрологии (6-е изд.) / Под ред. Роберта В. Шрайера. — 560 с.	275,00
H04040	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с.	200,00
H04044	Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу / За редакцією професора М.О. Колесника. — 180 с.	99,00
H04048	Трансплантация почки: руководство / Под ред. Я.Г. Мойсюка. — 848 с.	495,00

H04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	101,00
H04033	Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В. Калачик. — 276 с.	339,00
H04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите / О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобривцев. — 152 с.	25,00
УРОЛОГИЯ		
У01005	Амбулаторно-поликлиническая андрология / А.В. Сагалов.	77,00
У01043	Андрология / Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.	300,00
У01055	Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии + DVD-5 / М. Рамалингам. — 552 с.	739,00
У01023	Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с.	292,00
У01051	Биопсия предстательной железы: руководство / Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. — 208 с.	165,00
У01024	Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. — 240 с.	175,00
У01019	Важнейшие проблемы урологии (учебное пособие) / В.М. Мирошников.	73,00
У01025	Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция: монография / А.Л. Вёрткин. — 176 с.	105,00
У01018	Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин.	392,00
У01006	Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с.	61,00
У01007	Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного, пери- и менопаузального периода / Л.В. Аккер. — 176 с.	70,00
У01026	Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с.	438,00
У01020	Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь.	308,00
У01044	Диагностика эректильной дисфункции / Б.Е.Шахов.	149,00
У01030	Диагностика эректильной дисфункции. Клиническое руководство / О.Б. Жуков. — 184 с.	182,00
У01052	Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Монография / М.К. Терещенко. — 96 с.	40,00
У01027	Заболевания мочеполовых органов / Под общ. ред. Ю.Г. Аляева. — 120 с.	88,00
У01008	Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин. — 576 с.	970,00
У01050	Клиническая андрология: руководство / Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. — 800 с.	924,00
У01009	Консервативное лечение мочекаменной болезни. Пособие для врачей / И.С. Колпаков. — 148 с.	77,00
У01059	Лапароскопические ретроперитонеальные операции в урологии / З.А.Кадыров. — 184 с.	205,00
У01031	Малоинвазивная хирургия мужских половых органов / Д.Г. Курбатов, В.В.Щетинин. — 92 с.	50,00
У01010	Множественные обструкции мочевых путей у детей / С.Н. Зоркин. — 144 с.	103,00
У01011	Мочевой синдром: дифференциальная диагностика и лечение: Учебное пособие / И.Н. Бокарев. — 208 с.	103,00
У01066	Мочекаменная болезнь: клинико-биохимические аспекты патогенеза, диагностики и лечения / Кадыров З.А.	64,00
У01012	Мужские болезни, книга 1 / А.А. Камалов. — 320 с.	203,00
У01038	Нарушения мочеиспускания: руководство / Гаджиева З.К. — 176 с.	121,00
У01058	Недержание мочи у женщин: руководство / Неймарк А.И., Раздорская М.В. — 128 с.	105,00
У01048	Неотложная урология / Белый Л.Е.	188,00

У01061	Онкоурология / Дж.П.Рич. — 896 с.	711,00
У01013	Осложнения в лапароскопической урологии и их профилактика: Руководство для урологов и эндохирургов / В.Е. Шульц. — 112 с.	53,00
У01040	Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков.	450,00
У01021	Простатит / П.А. Щеплев.	112,00
У01039	Простатит. Диагностика и лечение: руководство / Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. — 256 с.	140,00
У01032	Простатическая интраэпителиальная неоплазия / Е.Б. Мазо.	25,00
У01057	Радикальная простатэктомия / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	508,00
У01037	Радикальная простатэктомия (3-е изд. без изменений) / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	308,00
У01028	Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева. — 208 с.	58,00
У01029	Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 464 с.	117,00
У01022	Реография органов мочеполовой системы / Ю.М. Есилевский.	112,00
У01004	Решение урологических проблем у пожилых людей. — 112 с.	25,00
У01002	Руководство по детской и подростковой андрологии / В.Е. Мирский, С.В. Рищук.	167,00
У01064	Сложные и комбинированные формы недержания мочи у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей / Е.И.Русина. — 48 с.	36,00
У01041	Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия / М.И. Коган.	339,00
У01060	Травма органов мочеполовой системы / Довлатян А. — 280 с.	89,00
У01033	Травма органов мочеполовой системы / З.С. Вайнберг. — 236 с.	245,00
У01003	Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри.	25,00
У01034	Урогинекология / Н.А. Нечипоренко, М.В.Кажина, В.В.Спас. — 208 с.	53,00
У01035	Уродинамические аспекты недержания мочи при перенапряжении у женщин / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий, В.Ф. Беженарь. — 240 с.	96,00
У01062	Урология. Клинические рекомендации (2-е изд., перераб.) / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 416 с.	275,00
У01049	Урология. Схемы лечения: справочник (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 144 с.	90,00
У01015	Урология. Учебник для студентов медицинских вузов / Ю.Г. Аляев. — 640 с.	277,00
У01016	Урология. Учебник. Гриф УМО для среднего проф. обр. / А.Г. Пугачев. — 248 с.	107,00
У01045	Урология: клинические рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 368 с.	154,00
У01046	Урология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 1024 с.	896,00
У01054	Урология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 608 с.	308,00
У01042	Урология: учебник (7-е изд., перераб. и доп.) / Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И. и др. — 816 с.	520,00
У01056	Урология: учебник / Комяков Б.К. — 464 с.	491,00
У01047	Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / За ред. С.П. Пасечнікова. — 626 с.	99,00
У01065	Урологія. Підручник для ВНЗ IV р.а. / Пасечніков С. П. — 432 с.	250,00
У01053	Урологія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. Затверджено МОЗ / Возіанов О.Ф. та ін. — 664 с.	360,00
У01063	Функциональная урология и уродинамика: монография / Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. — 376 с.	330,00
У01017	Эректильная дисфункция (2-е изд., перераб. и доп.) / Е.Б.Мазо. — 240 с.	148,00
У01036	Эфферентная и квантовая терапия в урологии / А.И. Неймарк, Б.А.Неймарк. — 232 с.	36,00

Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: <http://bookvamed.com.ua>

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 83030, г. Донецк, а/я 1347, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(62)338-21-11. E-mail: medredactor@bk.ru. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

ПОЧКИ
НИРКИ

№ 1 (7), 2014

АНКЕТА ЧИТАТЕЛЯ

1. Ф.И.О. _____

Место работы _____

должность _____

квалификационная категория _____ стаж работы _____

ученая степень _____

2. Укажите номера страниц (или названия материалов), заинтересовавших Вас в этом номере _____

3. Укажите номера страниц (или названия материалов), не интересных, по Вашему мнению _____

4. Ваша оценка этого номера по пятибалльной шкале
(1 — совсем не понравилось, а 5 — очень понравилось)

1

2

3

4

5

5. О чем бы Вам хотелось прочитать в следующих номерах, какие новые рубрики Вы хотели бы видеть?



Включен в наукометрические базы данных Science Index и Google Scholar

p-ISSN 2307-1257
e-ISSN 2307-1265

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

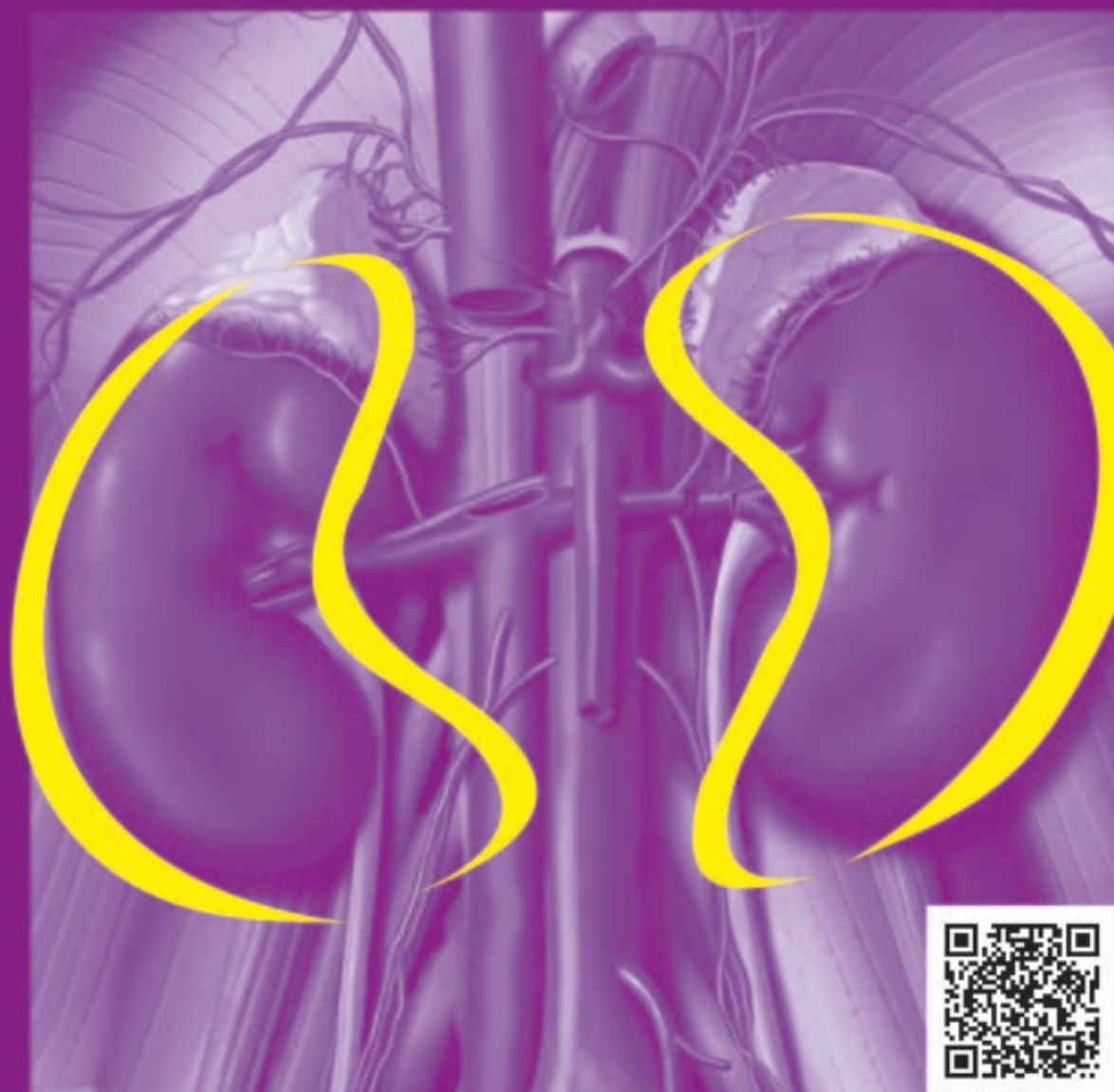


НИРКИ

www.mif-ua.com

*Учимся ценить
бескорыстие*

1 2014



1(7)·2014

ПОЧКИ. НИРКИ

Іванов Д.Д., Корж О.М.

НЕФРОЛОГІЯ в практиці СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Навчально-методичний посібник



Навчально-методичний посібник розроблений для лікарів загальної практики — сімейної медицини, терапевтів, педіатрів та лікарів-інтернів.



У посібнику подані методи обстеження нирок, синдроми, основні нозологічні форми і стани, що характеризують захворювання нирок та міждисциплінарні аспекти. Зроблено акцент на діагностично-лікувальних підходах, що ґрунтуються на рекомендаціях доказової медицини.

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

Книгу можно приобрести в фирменных магазинах медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

Харьков, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04,
+380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01
Киев, телефоны: +380 (67) 481-81-17,
+380 (44) 353-72-45
Донецк, 83003,
пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького,
корпус № 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45

БУКВАМЕД
медицинская литература

www.bookvamed.com.ua

Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот
Незаменимое превращение



- ① Уменьшение симптомов уремии
- ② Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- ③ Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- ④ Замедление прогрессирования ХПН
- ⑤ Поддержание нормального роста и развития детей с ХПН

Показания. Профилактика и лечение нарушений, вызванных изменением белкового метаболизма, дефицитом белка при хронической почечной недостаточности.

Способ применения. Для приема внутрь. Если не предписано иначе, по 4-8 таблеток 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая. Эта доза рассчитана на взрослого (вес тела 70 кг) (- 1 табл/5 кг веса в сутки или 0,1 г/кг/сут), в сочетании с ограничением белка в диете до 40 г в день (для взрослых) и менее.

Побочное действие. В отдельных случаях может развиваться гиперкальциемия. При этом рекомендуется снизить прием витамина D. Если гиперкальциемия сохраняется, следует уменьшить дозу Кетостерила, а также других источников кальция.

Меры предосторожности. Недостаточно опыта применения при беременности. Кетостерил следует принимать во время еды для его лучшего всасывания и превращения в соответствующие аминокислоты. Необходимо регулярно следить за уровнем кальция в сыворотке крови. Требуется обеспечить достаточную калорийность пищи - 30-35 ккал/кг/сут.

Противопоказания: гиперкальциемия; нарушение обмена аминокислот; повышенная чувствительность к компонентам препарата. При наследственной фенилкетонурии следует учитывать, что препарат содержит фенилаланин.

Форма выпуска. Одна упаковка содержит 100 покрытых оболочкой таблеток.

Информация о лекарственном средстве.

Информация консультативного содержания для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Материал предназначен исключительно для специалистов сферы здравоохранения. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения.

HOSPICO LLC

Официальный представитель

«Фрезениус Каби» в Украине:

02660, г. Киев, ул. Вискозная, 17,

корпус 93а, офис 23



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамми сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, які стійкі до дії антибіотиків, що традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступінчастої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций

2. Коровина Н.А., Мумладзе З.Б., Захарова И.Н., Овсянникова Е.М., Савендикова В.И. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей

3. Странуций Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефікс

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг, 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіт, гостра пневмонія, запалення середнього вуха, фарингіт, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи, гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів, порфірія, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). Спосіб застосування та дози: Цефікс застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та становиться індивідуально. Курс лікування — від 5–10 (при неускладнених інфекціях) до 10–14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених *Streptococcus dysgaliae*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомлюваність, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, пліопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбоз/флебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз, спазми кишечника, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, поєднані з бактеріальними колітами, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубінемія, плейоріт/пневмонія, холестазична жовтяниця, іктеричність склер, підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стивенса — Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, підвищене потовиділення, макулопапульозні та везикулопульозні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз, вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення), підвищення азоту в сироватці крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропруссиду, але не з нітрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хібно-опозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Рл. №: UA/4151/01/01, UA/4151/02/01.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

Інформація про лікарський засіб.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.