

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

2 (8) • 2014

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплинарний спеціалізований
научно-практичний журнал

№ 2 (8), 2014

ISSN 2307-1257

Подписной индекс 68277



Соучредители:

Национальная медицинская академия последипломного
образования имени 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 09.04.2014 р., протокол № 4

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. **.
Тираж 10 000 прим. Зам. № **

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

Головний редактор

Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Донецьк)
Дядик О.І. (Донецьк)
Жарінов О.Й. (Київ)
Корж О.М. (Харків)
Маньковський Б.М. (Київ)
Мінцер О.П. (Київ)
Нетяженко В.З. (Київ)
Одинець Ю.В. (Харків)

Редакційна рада

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Возіанов С.О. (Київ)
Вороненко Ю.В. (Київ)
Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ)
Коваленко В.М. (Київ)
Никоненко О.С. (Запоріжжя)
Тронько М.Д. (Київ)
Пиріг Л.А. (Київ)
Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)
Rostaing L. (Франція)
Tsakiris D. (Греція)

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 імені П.Л. Шупика, 2014
© Іванов Д.Д., 2014
© Заславський О.Ю., 2014

ЗМІСТ

CONTENTS

Сторінка редактора5

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Поздравляем с днем рождения членов редакционного совета!6

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

Тавокина Л.В.
Мужское бесплодие. Генетические аспекты.....9

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Preston R.A., Karim A., Dudkowski C., Zhao Z., Garg D.,
Lenz O., Sica D.A.
Одноцентровая оценка фармакокинетики разовой дозы антагониста рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомила при почечной недостаточности..... 15Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Синяченко П.О.,
Дядык Е.А.
Клинико-морфологические сопоставления признаков поражения почек при геморрагическом васкулите с экстраренальными проявлениями заболевания.....28

ТЕМА НОМЕРУ

Silvia Ros-Ruiz, Pedro Aranda-Lara, Juan C. Fernández,
M. Dolores Martínez-Esteban, Cristina Jironda, Pilar Hidalgo,
Domingo Hernández-Marrero
Высокие дозы ирбесартана оказывают долгосрочный нефропротективный эффект в случаях диагностированной диабетической нефропатии.....35

НАСТАНОВИ

Achim Jörres, Stefan John, Andrew Lewington, Pieter M. ter Wee, Raymond Vanholder, Wim Van Biesen, James Tattersall,
The ad-hoc working group of ERBP
ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП).
Часть 2. Почечно-заместительная терапия46Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno Allolio, Djillali Annane, Steve Ball, Daniel Bichet, Guy Decaux, Wiebke Fenske, Ewout Hoorn, Carole Ichai, Michael Joannidis, Alain Soupart, Robert Zietse, Maria Haller, Sabine van der Veer, Wim Van Biesen, Evi Nagler, on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development
Клінічна практична настанова з діагностики та лікування гіпонатріємії48Thomas D.W., Hinchliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I.
Настанови з лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза54

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

Moxonidine in the treatment of chronic kidney disease associated with arterial hypertension.....59

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозиум № 173
«Нирково-замісна терапія при гострому ураженні нирок (ГУН)»63

Editor's Page 5

EDITORIAL BOARD

Happy Birthday to the Members of the Editorial Board! 6

GUEST ARTICLES

Tavokina L.V.
Male Infertility. Genetic Aspects9

ORIGINAL ARTICLES

Preston R.A., Karim A., Dudkowski C., Zhao Z., Garg D.,
Lenz O., Sica D.A.
Single-Center Evaluation of the Single-Dose Pharmacokinetics of the Angiotensin II Receptor Antagonist Azilsartan Medoxomil in Renal Impairment..... 15Sinyachenko O.V., Bevzenko T.B., Sinyachenko P.O.,
Diadyk Ye.A.
Clinicomorphological Comparisons of Renal Pathology Signs in Hemorrhagic Vasculitis with Extrarenal Manifestations of the Disease.....28

COVER STORY

Silvia Ros-Ruiz, Pedro Aranda-Lara, Juan C. Fernández,
M. Dolores Martínez-Esteban, Cristina Jironda, Pilar Hidalgo,
Domingo Hernández-Marrero
High Doses of Irbesartan Offer Long-Term Kidney Protection in Cases of Established Diabetic Nephropathy35

GUIDELINES

Achim Jörres, Stefan John, Andrew Lewington, Pieter M. ter Wee, Raymond Vanholder, Wim Van Biesen, James Tattersall,
The ad-hoc working group of ERBP
A European Renal Best Practice (ERBP) Position Statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury. Part 2. Renal Replacement Therapy46Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno Allolio, Djillali Annane, Steve Ball, Daniel Bichet, Guy Decaux, Wiebke Fenske, Ewout Hoorn, Carole Ichai, Michael Joannidis, Alain Soupart, Robert Zietse, Maria Haller, Sabine van der Veer, Wim Van Biesen, Evi Nagler, on behalf of the Hyponatraemia Guideline Development
Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Hyponatraemia48Thomas D.W., Hinchliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I.
Guideline for the Laboratory Diagnosis of Functional Iron Deficiency54

TO HELP THE PRACTITIONER

Moxonidine in the Treatment of Chronic Kidney Disease Associated with Hypertension59

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 173
«Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury (AKI)»63

Симпозіум № 174
«Гіпонатріємія в нефрологічній практиці»66

Симпозіум № 176 «Лабораторна діагностика
функціонального дефіциту заліза»69

ДАЙДЖЕСТ

Взаимосвязь смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности с прегипертензией. Метаанализ72

Метаанализ эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов, получающих диализ72

Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-котранспортера-2 глюкозы при сахарном диабете 2-го типа: метаанализ рандомизированных клинических исследований73

Высокое потребление калорий на завтрак в отличие от ужина по-разному влияет на потерю массы тела у женщин с избыточным весом и ожирением73

Использование высоких доз поливитаминов и минералов после инфаркта миокарда: рандомизированное исследование73

Диетические изменения для профилактики осложнений при идиопатической гиперкальциурии74

Сроки начала перитонеального диализа и смертность: анализ канадского органозаместительного реестра75

Поддерживающая терапия волчаночного нефрита микофенолатом или азатиоприном: систематический обзор и метаанализ75

Раннее назначение высокой дозы розувастатина для предупреждения контрастинодуцированной нефропатии при остром коронарном синдроме: результаты исследования PRATO-ACS76

ПОДІЇ

Україна відзначила Всесвітній день нирки77

ДЛЯ НАШИХ ПАЦИЕНТІВ

Пам'ятка для пацієнта з набряками79

Послєдипломное образование он-лайн33, 57

Вниманию авторов 80

Медицинская книга 81

Анкета читателя 84

Symposium № 174
«Hyponatraemia in Nephrological Practice»66

Symposium № 175 «Laboratory Diagnosis
of Functional Iron Deficiency»69

DIGEST

Association of All-Cause and Cardiovascular Mortality with Prehypertension. A Meta-analysis72

Meta-Analysis of Lipid-Lowering Therapy in Maintenance Dialysis Patients72

Efficacy and Safety of Sodium Glucose Co-Transport-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials73

High Caloric Intake at Breakfast vs. Dinner Differentially Influences Weight Loss of Overweight and Obese Women73

Oral High-Dose Multivitamins and Minerals After Myocardial Infarction: a Randomized Trial73

Dietary Interventions for Preventing Complications in Idiopathic Hypercalciuria74

Timing of Peritoneal Dialysis Initiation and Mortality: Analysis of the Canadian Organ Replacement Registry75

Maintenance Therapy of Lupus Nephritis with Micophenolate or Azathioprine: Systematic Review and Meta-Analysis75

Early High-Dose Rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome: Results From the PRATO-ACS Study76

EVENTS

Ukraine Celebrated World Kidney Day77

FOR OUR PATIENTS

Memo to the Patient with Edema79

Postgraduate Education On-line 33, 57

Information for Authors 80

Medical Book 81

Reader's Questionnaire 84

ІНФОРМАЦІЯ ВІД РЕДАКЦІЇ

Редакция журнала «Почки» в лице главного редактора Д.Д. Иванова выражает свою признательность профессору Ю.Н. Сиренко за любезно предоставленный авторский перевод рекомендаций JNC 8 и разрешение на их размещение в журнале «Почки» № 1, 2014. Автором перевода рекомендаций JNC 8 выступил Е. Куш, научным редактором перевода — профессор Ю.Н. Сиренко. Приносим извинения, что данная информация по техническим причинам была опущена при публикации руководства в журнале «Почки» № 1, 2014.

* * *

Вчена рада НМАПО імені П.Л. Шупика ухвалила рішення підтримати звернення до російських медиків. Ознайомитись із рішенням можна на сторінках

http://www.moz.gov.ua/ua/portal/pre_20140312_i.html

<http://kmapo.edu.ua/ua/News>

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Там, где заканчиваются рекомендации, начинается настоящее врачевание. Слоган этого номера: «С нами индивидуальный подход». Вот к нему притча.

Молодой доктор, сдав экзамены и закончив практику, обратился к своему наставнику:

— Я выучил все книги и известные рецепты, у кого я еще могу поучиться, чтобы стать лучшим?

— Я мог бы тебя отправить к старцу. Он научил бы тебя, как, дожив до пре-

клонных лет, сохранить здоровье и ясный ум. Но я скажу: учись у людей, которых ты будешь лечить. Каждый из них — новая книга и свой рецепт, услышь его, держи открытыми глаза и душу, имей ясную голову, багаж полученных знаний и ищи индивидуальный подход. И ты будешь лучшим!

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



ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ ЧЛЕНОВ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА!



20 марта

Дзяк Георгий Викторович — украинский ученый-кардиолог, педагог. Один из ведущих ученых в области ревматологии и кардиологии. Академик Национальной академии медицинских наук Украины, избран 08.04.1997 г. по специальности «терапия», член Академии медицины Польши, доктор медицинских наук (1980), профессор (1983), заслуженный деятель науки и техники Украины (1992), лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники (2003), заведующий кафедрой госпитальной терапии (с 1979 г.), ректор Днепропетровской государственной медицинской академии (с 1996 г.).

<http://uk.wikipedia.org/wiki/>; <http://www.amnu.gov.ua/?T=1&JID=23&NID=47>



26 июня

Антипкин Юрий Геннадьевич — академик Национальной академии медицинских наук Украины, избран 04.07.2007 г. по специальности «педиатрия», доктор медицинских наук (1990), профессор (1998), заслуженный деятель науки и техники Украины (2003), лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники (2004), член Американской академии педиатров (с 1999 г.), первый заместитель директора Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (1995–2005), директор института (с 2005 г.), заведующий отделением заболеваний органов дыхания и экологических проблем нарушений здоровья у детей того же института.

<http://www.amnu.gov.ua/?NID=0&JID=23&T=0>



13th July

Dimitrios Tsakiris, Ph.D. (Glasgow) 1991; 1972 — Graduated from Medical School Aristotelean University, Thessaloniki; 1978 — Specialist in Internal Medicine, Ahepa General Hospital, Thessaloniki; 1981 — Specialist in Nephrology, Ahepa General Hospital, Thessaloniki; 1978 — Registrar in Internal Medicine, Ahepa General Hospital, Thessaloniki; 1980–1987 — Hon. Registrar and Research Fellow in Renal Unit, Western Infirmary, Glasgow; 1987–1997 — Senior Registrar in the Department of Nephrology, Hippokraton General Hospital, Thessaloniki; March 1997 — Sept 2008: Consultant in the Department of Nephrology, General Hospital of Veria, Greece; Oct 2008 — Oct 2013: Consultant in Charge, Department of Nephrology, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece. Member, Hellenic Society of Nephrology — 1980; Member, European Dialysis Transplantation Society (EDTA) — since 1982; Member, International Society of Nephrology — since 1990; Member American Society of Nephrology — since 1998; Member, Scientific Advisory Board of EDTA — 1995 — 2002; President of Hellenic Society of Nephrology — 3/2000 — 3/2002; Member, Council of ERA-EDTA — 2002–2005. Has published over 130 articles and reviews in national and international journals, has citation index over 2300 and impact factor 311 (2009). Citation index (2013) — 2959, impact factor (2013) — 355.9.

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 штамами 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. Корovina Н.А., Мулладзе З.Б., Захарова И.Н., Остапенкова Е.М., Савицкая В.И. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Странный Л.С., Колзов 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 містить цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамні антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: гострий та хронічний бронхіт, гостра пневмонія, запалення середнього вуха, фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи, гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринов 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 встановлюється 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 pyogenes*, 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, втомированість, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, плоротромбоз (кровотечі і синці без видимих причин), тромбофлібіт, подовження тривалості втомлюваності часу, агранулоцитоз, спазми кишечника, помірне діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, ітєричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубину, гліцерилфосфатидилхолестеринна жовтяниця, ітєричність склер, підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса — Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, підвищене потовиділення, макулопапульозні та везикулопульозні висипання, грибовий дерматит, злучення ептелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз, вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення), підвищення азоту в сечовині 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 нітроферрицианідом. Прийом цефіксиму може призводити до хібнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Рn.: № UA4151/01/01, UA4151/02/01.

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

Інформація про лікарський засіб.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування.

Для розширення 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.

ВАШ НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПОМІЧНИК

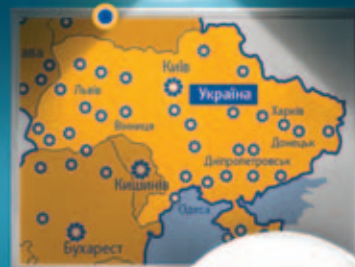


СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 160 лабораторних
центрів у 40 містах України

> 15 000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»

Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання



Автоматизований
лабораторний процес



ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

7007 Визначення
каріотипу пацієнта
(хромосомний паспорт) (кров)
880 грн – 28 днів

7010 Визначення каріотипу пацієнта з
використанням FISH-методу
(X, Y, 13, 18, 21 хромосоми) (кров)
1300 грн – 28 днів

7016 Молекулярно-цитогенетичне
дослідження статевих клітин
еякуляту пацієнта методами
FISH і TUNEL (еякулят)
550 грн – 14 днів

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Добавляет
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

ТАВОКИНА Л.В.
Молекулярно-цитогенетическая лаборатория Медицинского центра
ООО «Исида-IVF», г. Киев

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Резюме. В данном обзоре представлены данные о некоторых генетических факторах мужского бесплодия и рассмотрены методы, которые могут быть использованы для его диагностики. Среди генетических факторов выделяют изменения генетического аппарата на уровне гена (мутации), хромосом (хромосомные aberrации), тотальной ДНК (дисперсия хроматина и фрагментация ДНК). Кроме стандартных цитогенетических методов обследования, спермограммы и ДНК-диагностики, существует ряд молекулярно-цитогенетических методов, таких как FISH, TUNEL, SCSA, SCGE, SCD. Углубленное изучение спермы бесплодных мужчин на нескольких уровнях организации генетического материала позволит оценить информативность каждого метода отдельно и в комплексе, а также разработать оптимальный алгоритм для проведения диагностики с целью выбора наиболее эффективного метода лечения мужского бесплодия.

Актуальность проблемы

Согласно статистике, в нашей стране около 15 % пар, находящихся в браке, имеют проблемы с зачатием ребенка. По данным ВОЗ, 15 % — это предел, за которым бесплодие становится социальной проблемой. Считается, что если при регулярной половой жизни без контрацепции беременность не наступает в течение года, необходимо начинать обследование и, возможно, лечение супругов. С чего же начать обследование пациентов? Это определяется тем, какой тип бесплодия будет диагностирован у супружеской пары. На сегодня основные формы бесплодия установлены.

Бесплодие является первичным, если беременности никогда не было, и вторичным, если у женщины была хотя бы одна беременность, какой бы исход она не имела (роды, внематочная беременность, выкидыш и т.д.).

При женском бесплодии выделяют несколько форм: трубное, перитонеальное, трубно-перитонеальное, эндокринное, связанное с эндометриозом бесплодие, иммунологическое, психологическое и т.д. Сочетание у женщины нескольких причин

бесплодия получило название «сочетанное бесплодие». Сочетанное бесплодие надо отличать от комбинированного, при котором и мужчина, и женщина имеют проблемы с репродуктивным здоровьем. Помимо этих форм выделяют еще такую форму, как идиопатическое бесплодие, или бесплодие неясного генеза, которое наблюдается среди абсолютно здоровых и хорошо совместимых супружеских пар.

Когда женщина на протяжении определенного времени не может забеременеть, она обращается за консультацией к доктору. Если же оказывается, что она вполне здорова и может иметь ребенка, тогда акушер-гинеколог рекомендует пройти обследование супругу. Однако не каждый мужчина готов спокойно признать, что ему необходима медицинская консультация и помощь.

На сегодня установлено, что причины мужского бесплодия так же, как и женского, очень разно-

© Тавокина Л.В., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

образны. В числе причин мужского бесплодия рассматриваются эякуляторные, сексуальные, анатомические изменения в строении половых органов, эндокринные расстройства, воспалительные процессы, иммунологический фактор, различные нарушения сперматогенеза, факторы внешней среды и многое другое. На сегодня в структуре причин бесплодного брака мужское бесплодие занимает до 40 %, и ему должно быть уделено такое же пристальное внимание, как и женскому.

В настоящей работе сделан акцент на генетических аспектах мужского бесплодия. Рассмотрение этой проблемы необходимо проводить в двух плоскостях: способность половых клеток мужчин к зачатию ребенка и способность развития зародыша после зачатия.

Известно, что генетические факторы обуславливают по крайней мере 30–50 % всех случаев тяжелых форм бесплодия у мужчин. Сперматогенез является сложным биологическим процессом, который зависит от точно контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. Результатом работы этих генов является процесс созревания сперматозоидов из клеток-предшественников (сперматогониев). У человека в этот процесс вовлечено более 2000 генов. По причине генетических нарушений могут возникнуть разные по своей этиологии и степени тяжести формы бесплодия: от незначительных нарушений сперматогенеза до полной дисфункции гонад.

Среди генетических факторов мужского бесплодия выделяют три основных: изменения генетического аппарата на уровне хромосом (хромосомные aberrации), на уровне гена или группы генов (мутации), на уровне тотальной ДНК (дисперсия хроматина и фрагментация ДНК). Вот почему кроме стандартных морфологических, биохимических тестов при мужском бесплодии рекомендовано применять молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы, которые позволяют оценить состояние генетического аппарата соматических и половых клеток у мужчин.

Цитогенетический анализ, или кариотипирование

Это исследование позволяет увидеть изменения на уровне хромосом в соматических клетках (например, лимфоциты крови) и определиться с конституциональными особенностями пациента. Многими работами показано, что среди мужчин с бесплодием и нарушением сперматогенеза в 5–15 % случаев обнаруживают хромосомные изменения, числовые или структурные. При этом аномалии гоносом (половых хромосом X и Y) составляют 75 %, а аутосом (неполовых хромосом) — 25 % [2]. Наиболее распространенными являются синдромы Клайнфельтера (кариотип 47,XXY; частота 1,5 на 1000 новорожденных), дисомия Y (кариотип 47,XYY; частота 1 на 1000 новорожденных).

Внешние половые органы у таких пациентов, как правило, сформированы по мужскому типу; для них характерен микроорхизм, который является одним из важнейших клинических критериев данных синдромов. Объем эякулята редко достигает 1,5 мл, проявляется азооспермия. При выявлении олигозооспермии целесообразно проведение молекулярно-цитогенетического (FISH-теста) исследования клеток эякулята для выявления мозаичной формы синдромов. При мозаичной форме с преобладанием клона 46,XY описаны фертильные мужчины, хотя они, как правило, имеют повышенную частоту специфических и неспецифических хромосомных aberrаций (поломок) в сперматозоидах [3]. При диагностике у пациента азооспермии, но с присутствием клеток-предшественников сперматозоидов в яичках возможно применение методов искусственного оплодотворения с забором генетического материала непосредственно из яичка путем биопсии. Описано рождение здоровых детей, зачатых таким образом. На данный момент также возможно использование метода предимплантационной генетической диагностики для выбора эмбрионов с нормальным набором хромосом до эмбриотрансфера в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Частота структурных хромосомных aberrаций в кариотипах мужчин с бесплодием различна в разных исследованных выборках и колеблется в пределах 1,6–4,2 % [2, 4]. По данным других авторов [5], в группе пациентов — кандидатов на оплодотворение *in vitro* методом ICSI (внутрицитоплазменная инъекция сперматозоида, ИКСИ) этот показатель достигает 13,1 %. В последнем случае показаниями для цитогенетического обследования служили мужской фактор бесплодия и неудачные попытки ЭКО.

У мужчин с бесплодием встречаются кариотипы с хромосомными aberrациями типа сбалансированных перестроек: транслокации (робертсоновские и реципрокные), маркерные хромосомы, инверсии. По данным литературы, если популяционная частота, например, таких сбалансированных транслокаций не превышает 0,1 %, то их частота в группах мужчин и женщин с репродуктивными проблемами достигает 3,0–6,2 и 0,7–9,8 % соответственно [5]. Из числа сбалансированных перестроек в кариотипах мужчин чаще всего обнаруживается дериватная (производная) хромосома, которая образовалась в результате транслокации между 13-й и 14-й хромосомами — der(13;14)(q10;q10) [6, 7]. Важно знать, что сбалансированные перестройки хромосом при их формировании не приводят к потере или добавлению генетического материала, а только к перемещению его в пределах генома. Их носители, как правило, фенотипически нормальны и здоровы, но имеют риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Напротив, присутствие несбалансированной перестройки (делетии и дупликации) в кариотипе пациента меняет дозовое соотношение генов, поэтому их носительство сопряжено с существенными отклонениями от нормы.

Молекулярно-цитогенетические методы

Метод FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) — это метод молекулярной цитогенетики, с помощью которого можно точно идентифицировать конкретную хромосому или ее части. Это является особенно важным при диагностике хромосомных микроаномалий: микроделеции/микродупликация (метод сравнительной геномной гибридизации, или CGH), не выявляемых традиционным кариотипированием микроделеционных синдромов, мозаицизма хромосом и многого другого. Метод FISH широко используется для исследования интерфазных ядер половых клеток (сперматозоидов) на предмет обнаружения численных хромосомных нарушений (анеуплоидий). Такие аномалии могут встречаться у мужчин как с нормальным кариотипом, так и с измененным, однако с разной частотой. Доказано, что в последней группе их частота выше [8].

Молекулярно-генетические методы

Эти методы необходимо использовать для исключения мутаций на уровне гена или группы генов (AZF-локус, мутации гена CFTR, определение количества CAG-повторов в гене AR, связанных с изменением чувствительности к андрогенам, и многие другие).

Делеции AZF-локуса. Помимо аномалий кариотипа наиболее частой генетической причиной бесплодия у мужчин являются делеции Y-хромосомы, захватывающие локус AZF (Azoospermia factor region — область фактора азооспермии). Делеции AZF-локуса связаны с различной степенью нарушения сперматогенеза — от умеренного снижения его активности (гипосперматогенез) до практически полного отсутствия половых клеток в семенных канальцах — синдром «только клетки Сертоли».

В 1996 г. Vogt и соавт. на основе полученных данных о локализации и размере делеций предложили выделить в локусе хромосомы Yq11.21-q11.23 три неперекрывающихся субрегиона: AZFa, AZFb и AZFc [9]. В настоящее время для мужчин с тяжелой формой олигозооспермии единственно эффективным методом преодоления бесплодия является ИКСИ, а для пациентов с азооспермией — ИКСИ в сочетании с извлечением тестикулярных сперматозоидов с помощью ТЕЗА или ТЕЗЕ. В настоящее время использование репродуктивных технологий позволяет иметь собственных детей мужчинам-носителям микроделеции Y-хромосомы. Однако существует риск передачи данной микроделеции Y-хромосомы мальчикам (в 100 % случаев), а также повышенный риска рождения детей с мозаицизмом 45,X/46,XY (т.е. с синдромом Тернера, смешанной дисгенезией гонад или другой формой гермафродитизма) [10].

Согласно данным В.Б. Черных с соавт. [10], с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в группе мужчин с азооспермией микроделеции были обнаружены у 12,7 %, а в груп-

пе с олигозооспермией тяжелой степени — в 8 % случаев. Причем в некоторых случаях отсутствие субрегионов AZFb и AZFc было обусловлено наличием макроделений — терминальных делеций длинного плеча Y-хромосомы с точками разрыва в локусе Yq11.2, которые можно было видеть при цитогенетическом анализе. Частота микроделений Y-хромосомы равна примерно 1 на 1000–1500 мужчин. Исследования ДНК Y-хромосомы показали ее высокую полиморфность [11]. Основной причиной высокой частоты микроделений Y-хромосомы являются ее нестабильность и склонность к потере генетического материала.

Принято рекомендовать определение кариотипа и анализ микроделений Y-хромосомы всем мужчинам с бесплодием при количестве сперматозоидов в эякуляте менее 5 млн/мл, а также мужчинам из супружеских пар, которым планируется программа ЭКО или ИКСИ. По результатам генетических тестов и медико-генетического консультирования оценивается степень риска рождения детей с нарушением репродуктивной функции. Также для оценки характера происхождения Y-микроделений (мутация *de novo* или унаследованная) необходимо молекулярно-генетическое обследование отца, братьев и других мужчин семьи пробанда.

Мальчики же, рожденные после применения ИКСИ у отцов с микроделениями в Y-хромосоме, подлежат диспансерному наблюдению для оценки их фертильного статуса.

Мутации гена CFTR. Трансмембранный регулятор муковисцидоза (англ. CFTR — Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) — это белок, участвующий в транспорте ионов хлора через мембрану клетки. Такое же название имеет ген, кодирующий этот белок. Наличие мутаций в обеих копиях гена CFTR ведет, как правило, к развитию самого распространенного наследственного аутосомно-рецессивного моногенного заболевания — муковисцидоза, а также может быть причиной мужского бесплодия [12]. Ген CFTR человека расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31. На данный момент известно более 900 видов различных мутаций гена CFTR. Около 70 % случаев заболевания муковисцидозом обусловлено делецией трех пар оснований, кодирующих аминокислоту фенилаланин в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка — delF508(?F508). Помимо этого, наблюдаемая у мужчин обструктивная азооспермия в 25 % случаев является следствием одностороннего или двухстороннего врожденного отсутствия семявыносящих протоков, которое возникло по причине мутаций в гене CFTR. Поэтому скрининг перед процедурой ИКСИ обязательно включает молекулярно-генетические исследования этого гена. Для диагностики данной мутации используется метод ПЦР в реальном времени.

Делеция в SRY-локусе. В генетической детерминации развития по мужскому типу, формировании

яичек, процессов сперматогенеза особо важен ген SRY (Sex-determining Region Y), который расположен в коротком плече Y-хромосомы (Yp11.3). Именно в этом гене обнаружено наибольшее количество мутаций, связанных с дисгенезией гонад и/или инверсией пола. При отсутствии участка хромосомы, содержащего ген SRY, или мутации в указанном гене фенотип будет женский при мужском кариотипе 46,XY (синдром Свайера). Напротив, при женском кариотипе 46,XX, но в присутствии встроенного в результате транслокации в X-хромосому или даже аутосоме локуса с геном SRY фенотип будет мужским (синдром де ля Шапеля). Но такие мужчины, как правило, бесплодны. Тестирование на наличие SRY-локуса можно проводить FISH-методом, а мутации в этом локусе выявляются методами ПЦР в дополнение, конечно, к традиционному кариотипированию.

Ген, кодирующий андрогеновый рецептор. Другим определяющим фактором мужского бесплодия является нарушение гормональной регуляции сперматогенеза, ключевую роль в котором играют мужские половые гормоны андрогены. Они взаимодействуют со специфическими андрогеновыми рецепторами, определяя развитие мужских половых признаков и активируя сперматогенез. Для гена андрогеновых рецепторов характерно наличие последовательности повторов CAG (цитозин — аденин — гуанин). Ген, кодирующий андрогеновый рецептор, находится в X-хромосоме. Андрогеновые рецепторы содержатся в клетках семенников, простаты, кожи, клетках нервной системы и других тканей. От количества повторов в гене андрогенового рецептора зависит чувствительность рецептора к тестостерону, причем связь обратно пропорциональная: чем больше повторов, тем рецептор менее чувствительный. При увеличенном количестве CAG-повторов у мужчин возрастает риск развития олиго- и азооспермии. Верхней границей нормы для определения риска генетической предрасположенности к гормонозависимому нарушению сперматогенеза является 23 CAG-повтора. По некоторым источникам, диапазон 20–26 повторов считается относительной нормой [13].

Таким образом, при планировании беременности комплексное генетическое тестирование на хромосомные и основные генные мутации помогает выявлять проблемы по мужской линии, не выявляемые другими тестами (биохимическими, цитологическими, иммунологическими и т.д.), и принять решение о тактике лечения пациента.

Фрагментация тотальной ДНК

В последние годы накапливается все больше данных о том, что кроме хромосомных и генных мутаций значительную роль в проблеме бесплодия играет изменение структуры самой ДНК сперматозоидов. Широкую популярность приобрела гипотеза о том, что снижение репродуктивной функции иногда связано с патологическим состоянием общей ДНК сперматозоидов (фрагментированность — наличие од-

ноцепочечных и двухцепочечных разрывов ДНК, неправильная упаковка хроматина и др.). Поскольку в норме ДНК должна иметь определенную конформацию, химическую и физическую структуру, то любое незначительное повреждение ДНК или ее упаковки может привести к неправильному развитию событий после проникновения такого дефектного сперматозоида в яйцеклетку [14]. Важным является то, что не всегда дефектный сперматозоид внешне выглядит патологическим. Еще не доказана связь между состоянием ДНК сперматозоида и показателями спермограммы. А это особенно важно при проведении процедуры ИКСИ, поскольку сперматозоиды, которые подбираются для цикла на основе нормальной морфологии, могут иметь повреждение на уровне молекулы ДНК. По многочисленным данным литературы, снижение количества спермиев с поврежденной ДНК существенно повышает шансы получить беременность, которая нормально развивается [15, 16]. И наоборот, сперматозоид с фрагментированной ДНК может оказывать влияние на ранние этапы эмбрионального развития, особенно на формирование бластоцисты. Такая беременность замирает на ранних этапах развития зародыша.

С целью исследования состояния тотальной ДНК (дисперсии хроматина и фрагментации ДНК) используют методы TUNEL (Terminal uridine deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling), SCSA (sperm chromatin structural assay), SCGE (Single Cell Gel Electrophoresis), SCD (sperm chromatin dispersion). В норме содержание сперматозоидов, несущих фрагментированную ДНК, не должно превышать, по данным разных авторов, 20–30 %.

Патофизиологические механизмы, ведущие к фрагментации ДНК, не вполне ясны. Предполагается, что их причиной могут быть нерепарированные повреждения ДНК, дефекты ремоделинга хроматина, возникающие в ходе сперматогенеза, окислительные процессы и апоптоз (программируемая гибель клетки). Сперматозоиды чрезвычайно чувствительны к апоптотическим стимулам, таким как высокие дозы химиотерапии, к генотоксическим факторам окружающей среды (например, курение) и др.

Подходы к преодолению повышенной фрагментации в сперматозоидах человека только начинают разрабатываться [17]. На сегодня известны следующие:

- технология обработки спермы, которая способствует обогащению образца клетками с интактной нормально упакованной ДНК;
- преодоление высоких показателей фрагментации ДНК в якуляторных сперматозоидах с помощью замещения их тестикулярными сперматозоидами со значительно более низкими показателями;
- использование антиоксидантной терапии;
- донация сперматозоидов при плохом качестве бластоцист и неудачных циклах ЭКО.

Таким образом, анализ фрагментации ДНК сперматозоидов может служить эффективным прогности-

ческим инструментом, виявляючим мужской фактор нарушения фертильности.

Заключення

Из вышесказанного следует, что причины мужского бесплодия часто не лежат на поверхности, а требуют тщательного изучения одновременно на нескольких уровнях. Только сопоставив данные морфологических, биохимических, цитогенетических и молекулярных исследований, можно судить о реальном репродуктивном потенциале пациента и выбрать соответствующую тактику лечения.

Углубленное изучение спермы бесплодных мужчин на нескольких уровнях организации генетического материала позволит оценить информативность каждого метода отдельно и в комплексе, а также разработать оптимальный алгоритм для проведения диагностики мужского бесплодия. Возможно, комплексный подход, а именно всестороннее изучение качества спермы, даст более полную картину патологического процесса и, следовательно, большую эффективность лечения.

Список литературы

1. Borini A., Tarozzi N., Bizzaro D., Bonu M.A., Fava L., Flaminio C., Coticchio G. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // *Hum. Reprod. Advance Access published*. — 2006. — V. 21, Issue 11. — P. 2876-2881.
2. Ворсанова С.Г., Берешева Л.З., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Шаронин В.О., Соловьев И.В., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // *Проблемы репродукции*. — 1998. — № 4. — С. 41-46.
3. Cozzi J., Chevret E., Rousseaux S. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient // *Hum. Genet.* — 1994. — V. 93. — P. 32-34.
4. Mikelsaar R., Lissitsina J., Punab M. Cytogenetic analyses of families with fertility problems // *Congress/Lab. Med.* — 2006. — № 1. — P. 171.
5. Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K., Montag M., Schartmann B., Schubert R., van der Ven H., Schwanitz G. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic

sperm injection // *Human Reproduction*. — 1999. — V. 14, № 9. — P. 2257-2263.

6. Стефанович Г.В., Бутенко В.Л., Барияк І.Р. Цитогенетичні дослідження статевих та соматичних клітин при безплідді // *III з'їзд медичних генетиків України: Тези доп.* — Львів, 2002. — С. 36.

7. Scriven P.N., Flintner F.A., Braude P.R., Mackie Ogilvie C. Robertsonian translocation reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // *Human Reproduction*. — 2001. — V. 16, № 11. — P. 2267-2273.

8. Luca Gianoroli, M.Cristina Magli, Giorgio Cavallini, Andor Crippa, Marco Nadalini, Luca Bernardini, Giuseppe F. Menchini Fabris, Silvia Voliani, Anna P. Ferraretti. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility // *Human Reproduction*. — 2005. — V. 20, № 8. — P. 2140-2152.

9. Vogt P.H. et al. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence // *Hum. Reprod. Update*. — 2005.

10. Черных В.Б., Курило Л.Ф., Шилейко Л.В., Ширшова Л.С., Чухрова А.Л., Ковалевская Т.С., Полякова А.В., Гоголевский П.А., Калугина А.С., Морина Г.В., Тозобецкий А.С., Здановский В.М., Гоголевская И.К., Крамеров Д.Н. Анализ микроделетий в локусе AZF у мужчин с бесплодием: совместный опыт исследований // *Медицинская генетика*. — 2003. — Т. 2. — С. 367-379.

11. Jobling M.A., Samara V., Pandya A. et al. Recurrent duplication and deletion polymorphism on the long arm of the Y chromosome in normal males // *Hum. Mol. Genet.* — 1996. — Vol. 5. — P. 1767-1775.

12. McCallum T.J., Milunsky J.M., Cunningham D.L., Harris D.H., Maher T.A., Oates R.D. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes // *Chest*. — 2000 Oct. — 118(4). — 1059-62.

13. Guadalupe S.M.-G. et al. Genetic Screening in Infertile Mexican Men: Chromosomal Abnormalities, Y Chromosome Deletions, and Androgen Receptor CAG Repeat Length // *Journal of Andrology*. — 2008.

14. Tesarik J., Mendoza C., Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI // *Hum. Reprod.* — 2002. — 17. — 184-189.

15. Baker M., Aitken R.J. Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2005. — 3, 67. — 1477-7827.

16. Findikli N., Kahraman S., Kumtepe Y. Assessment of DNA fragmentation and aneuploidy on poor quality human embryos // *Reprod. Biomed. Online*. — 2004. — 8, 2. — 196-206.

17. Маркова Е.В., Замай А.С. Фрагментация ДНК в сперматозоидах человека (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. — 2006. — Т. 12, № 4. — С. 42-50.

Получено 11.03.14 ■

Тавокина Л.В.

Молекулярно-цитогенетична лабораторія Медичного центру ТОВ «Ісіда-IVF», м. Київ

ЧОЛОВІЧЕ БЕЗПЛІДДЯ. ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Резюме. У цьому огляді наведено дані про деякі генетичні чинники чоловічого безпліддя і розглянуто методи, що можуть бути використані для його діагностики. Серед генетичних чинників виділяють зміни генетичного апарату на рівні гена (мутації), хромосом (хромосомна аберация), тотальної ДНК (дисперсія хроматину і фрагментація ДНК). Окрім стандартних цитогенетичних методів обстеження, спермограми й ДНК-діагностики, існує ряд молекулярно-цитогенетичних методів, таких як FISH, TUNEL, SCSA, SCGE, SCD. Поглиблене вивчення сперми безплідних чоловіків на декількох рівнях організації генетичного матеріалу дозволить оцінити інформативність кожного методу окремо і в комплексі, а також розробити оптимальний алгоритм для проведення діагностики з метою вибору найбільш ефективного методу лікування чоловічого безпліддя.

Tavokina L.V.

Molecular Cytogenetic Laboratory of Medical Center «Isida-IVF» LLC, Kyiv, Ukraine

MALE INFERTILITY. GENETIC ASPECTS

Summary. This review presents evidence of some genetic factors of male infertility and the methods that can be used for its diagnosis. Among the genetic factors there are being distinguished the genetic apparatus changes at the level of gene (mutation), chromosomes (chromosome aberrations), total DNA (chromatin dispersion and fragmentation of DNA). In addition to standard cytogenetic methods of examination, spermogram and DNA diagnostics, there are a number of molecular cytogenetic techniques such as FISH, TUNEL, SCSA, SCGE, SCD. Depth study of sperm in infertile men on several levels of the organization of the genetic material will assess the information content of each method separately and in combination, as well as develop an optimal algorithm for diagnosis with a view to selecting the most effective treatment of male infertility.



**Ранний
и надежный**

контроль АД
по сравнению с
валсартаном¹

24-часовой

контроль АД²

Больше

пациентов достигает

целевого АД^{1,3}



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 W.B. 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. Böner 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 и фармацевтических 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, 55г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

PRESTON R.A.¹⁻³, KARIM A.⁴, DUDKOWSKI C.⁵, ZHAO Z.⁵, GARG D.^{1,6}, LENZ O.⁷, SICA D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

ОДНОЦЕНТРОВАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ РАЗОВОЙ ДОЗЫ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II АЗИЛСАРТАНА МЕДОКСОМИЛА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме. Предпосылки и цели. Азилсартана медоксомил (AZL-M) является мощным блокатором рецепторов ангиотензина II, который понижает артериальное давление в зависимости от дозы. Это неактивная лекарственная форма, которая не обнаруживается в крови после перорального приема вследствие быстрого гидролиза активного действующего вещества азилсартана (AZL). AZL подвергается дальнейшему метаболизму, превращаясь в основной метаболит M-II и другие, второстепенные метаболиты. Цель данного исследования заключалась в определении влияния почечной недостаточности на фармакокинетику AZL и его основного метаболита.

Методы. Было проведено одноцентровое открытое однофазное исследование в параллельных группах, в котором была изучена фармакокинетика AZL и M-II после приема разовой дозы препарата (40 мг) у 24 пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с терминальной ее стадией, которая являлась абсолютным показанием к проведению гемодиализа (n = 6 в каждой из 4 групп), и у здоровых пациентов (n = 24).

Результаты. Почечная недостаточность не вызывает клинически значимого увеличения содержания AZL в плазме. Содержание же метаболита M-II было более высоким у всех пациентов с почечной недостаточностью и крайне высоким у пациентов с серьезными нарушениями функции почек (приблизительно в пять раз выше по сравнению с группой контроля). Основным метаболитом M-II является фармакологически неактивным; увеличение его содержания не считалось важным при подборе дозы препарата AZL-M у пациентов с почечной недостаточностью. Гемодиализ же не оказывал существенного влияния на элиминацию ни AZL, ни M-II. Почечная недостаточность не оказывала клинически значимого влияния на связывание AZL или M-II с белками плазмы. Разовая доза препарата AZL-M 40 мг переносилась хорошо во всех группах пациентов.

Выводы. С учетом фармакокинетики и переносимости препарата назначение AZL-M пациентам при любой степени почечной недостаточности, в том числе и ее терминальной стадии, не требует коррекции дозы.

1. Введение

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) стала основой современной тактики ведения пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [1–14]. БРА — это антигипертензивные средства, которые

понижают артериальное давление (АД) путем прямой блокады АТ1-рецепторов ангиотензина II [1]. Азилсартана медоксомил (AZL-M) является мощным БРА длительного действия, который эффективно снижает АД в зависимости от дозы у пациентов с легкой или умеренной артериальной гипертензией [15–17].

AZL-M — калиевая соль AZL — является неактивной лекарственной формой, которая быстро ги-

дролізуються в активну форму — азилсартан (AZL). Після перорального приєму AZL-M пікова плазменная концентрація AZL досягається в течение 1,5–3 ч [18–26]. AZL в високій ступені зв'язується з білками плазми крові людини (> 99 %), в основному з сировоточним альбуміном, і зв'язана з білком форма достатньо хорошо підтримує постійну концентрацію AZL в плазмі в більш високій діапазоні, який досягається при прийомі препарату в рекомендованих дозах [18–26]. AZL піддається дальшому метаболізму в М-I AZL (М-I), М-II AZL (М-II) і інші второстепенні метаболіти [18–26], однак було доведено, що ні М-I, ні М-II не мають відповідної фармакологічної зв'язуваної активності по відношенню до АТ1-рецепторів *in vitro*. Основний метаболіт AZL-M, М-II, утворюється за допомогою О-деалкілювання AZL, і за його трансформацію в основному відповідає ізоформа 2С9 цитохрома Р450; приблизно 50 % прийнятого AZL викликає системне дієвство за допомогою метаболіту М-II [18–26].

Елімінація AZL-M сприяє як печінковий, так і печінковий метаболізм. Це було продемонстровано при дослідженні балансу речовин, в якому після перорального введення [¹⁴С]-AZL-M 42 % від загальної радіоактивності було відновлено в сечі (дозы AZL і М-II визначалися відповідно в 15 і 19 %), а 55 % — в калових масах (AZL не був виявлений взагалі, а М-II AZL визначалися в едва уловимих дозах (< 0,1 % від прийнятої дози) [19, 20]. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) AZL становить приблизно 11 ч, а нирковий кліренс — близько 2,3 мл/хв [18–26].

Мета нашої одноцентрової відкритої дослідження, проведеного в паралельних групах, заключалася в визначенні впливу різних ступенів ниркової недостатності ($n = 24$) на фармакокінетичний профіль разової дози AZL і М-II по порівнянню зі здоровими пацієнтами, вошедшими в групу контролю ($n = 24$).

2. Методи

Це дослідження було однофазним відкритим, з однократним введенням препарату, в паралельних групах, проведеним в одному академічному науково-дослідницькому центрі, в якому групи учасників формувалися під безпосереднім керівництвом одного головного дослідника. Це дослідження було схвалено Комітетом з питань захисту людей, являючись суб'єктами досліджень (Інститутомським наглядовим радой), університету Майами і проведено в відповідності з Хельсінкської декларацією. Перед включенням в дослідження і виконанням всіх його процедур було отримано письмове інформоване згоду безпосередньо від всіх учасників.

В дослідження вошли 48 пацієнтів (24 здорових людини і 24 пацієнта з різними ступенями ниркової недостатності). Здорові испы-

туємі відповідали групі хворих нирковою недостатністю по расовому, статевому, віковому (± 10 років), ваговому (± 20 %) ознакам і курительному статусу. Всі суб'єкти були розділені на наступні групи в залежності від кліренсу креатиніну (CL_{CR}), визначеного по формулі Коффа — Голта:

- група А: 24 здорових суб'єкта ($CL_{CR} > 80$ мл/хв);
- група В: шість пацієнтів з легкою ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} > 50$ мл/хв включительно);
- група С: шість пацієнтів со середньої ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} 30–50$ мл/хв включительно);
- група D: шість пацієнтів з важкою ступенню ниркової недостатності ($CL_{CR} < 30$ мл/хв), но не находящихся на діалізі;
- група Е: шість пацієнтів, находящихся на гемодіалізі, з терминальной стадією хронічної ниркової недостатності (ТС ХПН), олигуриєю або ануриєю.

Дослідження складалося з періоду відбору (з –21-го по –2-й день), реєстрації (–1-й день), періоду терапії (з 1-го по 6-й день), повторного візиту (8-й день) і наступного відвідування (14 \pm 1 день). Пацієнти переводилися в дослідницький центр на –1-й день і залишалися в ньому до ранку 6-го дня; далі на 8-й і 14-й день вони поверталися в клініку для оцінки. В 1-й день пацієнти отримували перорально разову дозу — 40 мг (таблетки) AZL-M після нічного голодування не менше 8 годин. Пацієнти, находящиеся на гемодіалізі, не приймали їжу в течение тільки 2 годин до прийому препарату.

2.1. Вибір учасників дослідження

В дослідження включалися чоловіки і небеременні і не годуючі грудью жінки в віці 18–79 років, адекватно сприймаючі інформацію і дотримуючі протокол проведення дослідження, які згодилися підписати інформоване згоду до початку процедур дослідження, з масою тіла не нижче 50 кг (110 фунтів) і індексом маси тіла від 18 до 40 кг/м² включительно, а також з негативними результатами дослідження в відношенні вживання деякими речовинами, включаючи алкоголь, на момент відбору і реєстрації (–1-й день).

З дослідження виключалися пацієнти з гіперчутливістю до AZL-M або препаратів класу БРА, з перенесеними недавно (в течение останніх 6 місяців) клінічно значимими серцево-судинними захворюваннями, легочною дисфункцією, гострими захворюваннями в течение 30 днів до початку дослідження, а також з існуючою в анамнезі алкогольною або наркотичною залежністю або з клінічно значимими патологіями, виявленими при фізикальному обстеженні, лабораторних дослідженнях або при виконанні електрокардіограми (ЕКГ). Також з дослід-

вания исключались пациенты, у которых уровень аланин- или аспартаминотрансферазы более чем в два раза превышал верхний предел нормы.

Препараты для лечения гипертензии, диабета или почечной недостаточности подбирались индивидуально для каждого пациента. Пациентам с ХПН, находящимся на стабильном режиме терапии (у которых доза препаратов не менялась в течение 28 дней до дня регистрации (–1-го дня)), был разрешен прием следующих препаратов: ацетаминофена (≤ 2000 мг/день, при необходимости для облегчения боли), эритропоэтина, карбоната кальция, ранитидина, фамотидина, мизопростола (запрещался прием циметидина), поливитаминов и магниевых добавок, диуретиков, ингибиторов АПФ, клофелина, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и альфа-адреноблокаторов. Пациенты с ХПН, получавшие дополнительную стабильную терапию, включались в исследование в индивидуальном порядке.

2.2. Биоаналитические методы

Для определения концентрации свободной формы калиевой соли препарата AZL-M (AZL-M-F), AZL и M-II образцы крови и мочи собирались на протяжении 120 ч после введения дозы; у пациентов, находившихся на гемодиализе, вместо образцов мочи брали образцы диализата. В момент примерного достижения максимальной концентрации (t_{\max}) AZL и M-II в плазме дополнительно собирались образцы крови для определения связывания их с белками плазмы. Все образцы крови объемом 6 мл помещали в охлажденные пробирки, содержащие калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K2EDTA), и центрифугировали, а затем извлекали из них плазму; образцы для анализа AZL-M-F хранили при температуре приблизительно -70 °C или ниже, а остальные образцы — около -20 °C или ниже. Образцы мочи хранили при температуре приблизительно 4 °C в течение интервала сбора и перемешивали до выполнения анализа; две аликвоты по 10 мл помещали в контейнеры и хранили в замороженном виде при температуре около -20 °C или ниже. У пациентов, находившихся на гемодиализе, образцы диализата собирали в процессе гемодиализа в 1-й день через каждый час после приема дозы препарата; две аликвоты по 10 мл помещали в контейнеры и хранили в замороженном виде при температуре приблизительно -20 °C или ниже.

Все собранные образцы анализировали с помощью жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-ТМС). Для всех образцов и аналитов (анализируемых веществ) использовался один внутренний стандарт.

Для определения AZL-M-F в плазме образцы подкисляли и добавляли внутренний стандарт. AZL-M-F и внутренний стандарт затем извлекали с помощью HLB OASIS®, 96-луночного твердофазного экстракционного планшета (Waters, Милфордс,

Массачусетс, США). При определении в плазме AZL и M-II для осаждения белка к образцам добавляли 2% уксусную кислоту в растворе ацетонитрила с внутренним стандартом. Для определения связывания с белками плазмы в образцах ультрафильтрат плазмы получали путем добавления плазмы в верхнюю пробирку ультрафильтрационного устройства YM-30 Centrifree® (EMD Millipore, Биллерика, Массачусетс, США). После того как образцы центрифугировали при комнатной температуре, ультрафильтрат собирали в нижнюю чашку. Для определения в ультрафильтрате AZL и M-II в образцы добавляли 0,1% уксусную кислоту в ацетонитриле с внутренним стандартом. После центрифугирования для разбавления в соотношении 3 : 2 в образцы добавляли 0,1% водный раствор уксусной кислоты.

При определении AZL и M-II в моче для разбавления в соотношении 6 : 1 в образцы добавляли 0,1% уксусную кислоту в метаноле с внутренним стандартом. После смешивания к образцам добавляли другую аликвоту 0,1% уксусной кислоты в метаноле. При определении AZL и M-II в диализате для разбавления в соотношении 3 : 1 к образцам диализата добавляли 0,1% уксусную кислоту в ацетонитриле с внутренним стандартом. После центрифугирования для разбавления в соотношении 3 : 2 в надосадочную жидкость добавляли 0,1% водный раствор уксусной кислоты.

Для определения AZL-M-F в плазме использовали метод ЖХ-разделения при помощи колонки RP18 Xterra® (Waters; $250 \times 2,1$ мм, 5 мкм). Подвижную фазу, состоящую из смеси ацетонитрила, воды и градиента уксусной кислоты (в объемных соотношениях 60 : 40 : 0,05)/ацетонитрила, прокачивали через колонку при скорости потока 0,2 мл/мин. Для определения AZL и M-II в других образцах использовали метод ЖХ-разделения при помощи колонки RP-18e Chromolith SpeedROD (EMD Millipore, 50 \times 4,6 мм). Подвижную фазу, состоящую из градиента 0,1% уксусной кислоты в воде/0,1%-ной уксусной кислоты в метаноле, прокачивали через колонку при скорости потока 2 (для плазмы и мочи) или 1,5 (для ультрафильтрата и диализата) мл/мин.

Для исследования мы использовали масс-спектрометр API 3000 или 4000 (AB SCIEX, Фрамिंगем, Миннесота, США) с электроспреем, содержащим положительные ионы, в режиме мониторинга множественных реакций. Диапазон оценки ЖХ-ТМС, точность и прецизионность для образцов в этом исследовании приведены в табл. 1.

2.3. Фармакокинетика

Перед введением дозы препарата все пациенты должны были голодать в течение не менее 8 ч. Пациенты воздерживались от сопутствующей терапии в 1-й день по меньшей мере в течение 4 ч после приема дозы AZL-M. В связи с тем что AZL-M быстро и полностью трансформировался в AZL и не обнаруживался в плазме и моче в любой момент времени

после введения AZL-M в дозах до 320 мг [18–24], при оценке фармакокинетики мы делали акцент на активном компоненте AZL и его основном метаболите M-II.

Группы А–D включали здоровых людей и пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности. Для каждого пациента после введения разовой дозы были получены следующие фармакокинетические параметры от общего количества концентрации метаболитов AZL и M-II в плазме и моче, если не указано иное: площадь под кривой плазменной концентрации с течением времени (AUC — area under the plasma concentration — time curve) от времени 0 до момента последней возможной количественной оценки уровня вещества в плазме крови (AUC_{last}); время AUC от 0 и экстраполированное до бесконечности (AUC_{∞}); время AUC от 0 до 24 ч после введения дозы (AUC_{24}); максимальная наблюдаемая концентрация в плазме (C_{max}); t_{max} ; константа скорости терминальной элиминации (λ_z); терминальный период полувыведения препарата $t_{1/2}$; фракция AZL с регулировкой молекулярной массы AZL-M, выведенная с мочой в период от 0 до 120 ч после введения дозы (F_e); общее количество AZL или M-II, выведенное с мочой в период от 0 до 24 ч после введения дозы (Ae_t), и почечный клиренс (CL_R , равный отношению Ae_t к AUC_{24}).

Группа E включала пациентов, находящихся на гемодиализе. Для диализных пациентов после введения разовой дозы были получены следующие фармакокинетические параметры от общего количества концентрации метаболитов AZL и M-II: AUC_{last} , AUC_{∞} , AUC_{24} , C_{max} , t_{max} , λ_z и $t_{1/2}$. Скорость потока диализата у диализных пациентов составляла 800 мл/мин, для этих целей у них использовался

диализный картридж BAXTER CT 190 G/105.6 или BAXTER XENIUM 150/82.5. Артериальные, венозные и диализатные образцы собирались через 1, 2, 3 и 4 ч после приема дозы препарата. При возможности рассчитывались количество AZL или M-II в диализате за время от 0 до t ($Ae_{dialysate(0-t)}$), клиренс гемодиализа (CL_{hem}) и фракции AZL или M-II, восстановленные в диализате ($F_{dialysate}$).

Несвязанные фракции AZL и M-II рассчитывали как отношение их концентрации в ультрафильтрате плазмы к их концентрации в плазме, после чего рассчитывалась их общая концентрация (как сумма связанной и несвязанной фракции).

2.4. Побочные эффекты, возникшие во время терапии

Оценка безопасности осуществлялась в процессе отбора, на –1-й день, 1–6-й дни нахождения в стационаре, на 8-й (во время повторного визита) и 14-й день (при последующем наблюдении). Параметры безопасности включали мониторинг побочных эффектов, серийную безопасность клинических лабораторных исследований (гематологический анализ, биохимический анализ сыворотки и анализ мочи), оценку жизненно важных функций, ЭКГ в 12 отведениях и данные физикального осмотра.

2.5. Статистические методы

Размер выборки данного исследования основывался на прецеденте, созданном другими фармакокинетическими исследованиями, проведенными среди пациентов с почечной недостаточностью аналогичного характера, а не на статистических данных. В каждой из групп пациентов для обобщения фармакокинетических параметров AZL и M-II в плазме, моче и диализате использовалась описа-

Таблица 1. Диапазон, точность и прецизионность жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии

Раствор	Аналит	Диапазон (нг/мл)	Точность ^{a, б}	Прецизионность ^a
Плазма	AZL-M-F	1,00–2500	98,7–104,7	4,7–8,5
	AZL	10,0–5000	94,0–100,4	3,2–5,9
	AZL, M-II	2,00–1000	97,3–100,6	5,2–11,1
Ультрафильтрат плазмы	AZL	10,0–5000	99,3–103,2	2,9–5,5
	AZL, M-II	2,00–1000	92,8–96,1	4,7–6,9
Диализат	AZL	10,0–5000	100,7–104,0	Д/о
	AZL, M-II	2,00–1000	98,3–118,3	Д/о
Моча	AZL	50,0–10 000	96,7–97,8	4,0–4,4
	AZL, M-II	50,0–10000	97,5–102,0	3,9–6,7

Примечания: д/о — данные отсутствуют; ^a — статистика может включать значения контроля качества (КК), которые не отвечали требуемым критериям, но соответствовали им при каждом старте. Критерии соответствия были следующими: 1) если исключена не более чем одна четверть калибровочных стандартов и как минимум шесть ненулевых значений, рассчитанных по результатам измерений для калибровочных стандартов, были в пределах 85–115 % от теоретического значения (80–120 % для нижнего предела количественного определения); 2) если хотя бы половина неразведенных образцов КК для каждой концентрации и две трети всех неразведенных образцов КК в диапазоне кривой находились в пределах 85–115 % от теоретического значения; ^б — прецизионность выражается как процент от теоретической концентрации.

тельная статистика (среднее, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, процентный коэффициент дисперсии, медиана, минимум и максимум). Кроме того, для AUC_{last} , AUC_{∞} , AUC_{24} и C_{max} было рассчитано среднее геометрическое.

Для AUC_{last} , AUC_{∞} , и C_{max} рассчитывались 90% доверительные интервалы (ДИ) наименьших квадратов (НК) средних значений показателей у пациентов с нарушениями функции почек к соответствующим показателям у пациентов группы контроля (например, $AUC_{last, mild}/AUC_{last, control}$). 90% ДИ получали путем вычисления антилогарифма 90% ДИ для разницы между НК средних значений по логарифмической шкале. С целью сравнения соответствующих критериев у пациентов с почечной недостаточностью и в контрольной группе по t_{max} вычислялся критерий суммы рангов Уилкоксона.

Все анализы данных выполнялись и изображались графически с помощью программы SAS, версия 8.2 (Институт SAS, Кери, Северная Каролина,

USA). Фармакокинетические параметры были получены с помощью модельно-независимых методов при использовании программы WinNonlin Professional, версии 5.2 (корпорация Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния, США).

3. Результаты

В общей сложности в единственной I фазе исследования в клиническом фармакологическом центре было обследовано 64 пациента. Сорок восемь пациентов, в том числе 32 мужчины и 16 женщин, были включены в исследование, и каждый из них принял исследуемый препарат. За исключением одного пациента со средней ХПН, который не явился в клинику для повторного обследования на 14-й день, все пациенты завершили все этапы исследования. Исходные и демографические характеристики 48 включенных в исследование пациентов приведены в табл. 2.

Подробный список сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии у 24 пациентов с почеч-

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов

Характеристика	Контрольная группа (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с терминальной стадией ХПН (n = 6)	Общее число пациентов (n = 48)
Возраст (лет)	60,1 (11,05)	67,0 (8,92)	69,5 (3,27)	61,8 (12,37)	49,0 (10,04)	61,0 (11,36)
Пол (n, %): мужской женский	16 (66,7) 8 (33,3)	5 (83,3) 1 (16,7)	4 (66,7) 2 (33,3)	4 (66,7) 2 (33,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	32 (66,7) 16 (33,3)
Этническая принадлежность (n, %): латиноамериканцы нелатиноамериканцы	22 (91,7) 2 (8,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	4 (66,7) 2 (33,3)	4 (66,7) 2 (33,3)	1 (16,7) 5 (83,3)	34 (70,8) 14 (29,2)
Расовая принадлежность (n, %): черные/афроамериканцы белые	12 (50,0) 12 (50,0)	3 (50,0) 3 (50,0)	1 (16,7) 5 (83,3)	3 (50,0) 3 (50,0)	5 (83,3) 1 (16,7)	24 (50,0) 24 (50,0)
Курение (n, %): никогда не курили курят в настоящий момент	15 (62,5)	4 (66,7)	4 (66,7) 1 (16,7)	3 (50,0) 1 (16,7)	4 (66,7)	30 (62,5) 2 (4,2)
Бросили курить	9 (37,5)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	16 (33,3)
Рост (см)	167,7 (8,81)	170,5 (6,16)	164,0 (5,22)	168,2 (8,18)	171,2 (10,68)	168,1 (8,27)
Масса тела (кг)	79,7 (11,88)	87,5 (12,11)	74,7 (17,17)	87,6 (16,46)	81,5 (18,04)	81,3 (14,01)
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,2 (2,67)	30,1 (4,25)	27,7 (5,69)	30,7 (3,18)	27,6 (4,15)	28,6 (3,60)
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	25,6 (12,2)	19,2 (4,7)	21,8 (6,7)	16,3 (7,4)	13,0 (5,0)	21,6 (10,5)
Аспартатаминотрансфераза (Ед/л)	25,8 (8,3)	23,5 (3,8)	26,5 (7,2)	23,0 (4,9)	16,7 (4,2)	24,1 (7,4)
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	77,4 (22,5)	81,7 (34,1)	67,8 (11,0)	78,0 (25,7)	80,3 (31,1)	77,2 (23,9)
Общий билирубин (мг/дл)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)	0,6 (0,3)	0,3 (0,1)	0,4 (0,3)	0,5 (0,2)
Общий белок (г/дл)	7,1 (0,4)	7,1 (0,3)	6,9 (0,3)	6,9 (0,5)	7,2 (0,4)	7,1 (0,4)

Примечания: здоровые испытуемые соответствовали группе больных с почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признакам и курительному статусу; данные представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение), если не указано иное.

ной недостаточностью представлен в табл. 3. Все пациенты с нарушениями функции почек страдали гипертензией, а 10 из них (42 %) — сахарным диабетом.

3.1. Фармакокинетика

Ни у одного из пациентов группы контроля, больных с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности, а также с ТС ХПН не было обнаружено повышения концентрации AZL-M-F в плазме, что указывает на то, что почечная недостаточность не оказывает никакого влияния на быстрый гидролиз препарата AZL-M. В связи с отсутствием каких-либо определяемых концентраций фармакокинетические параметры данного анализируемого вещества не определялись.

На рис. 1 показано среднее содержание AZL и M-II в плазме в течение 24-часового периода после приема дозы препарата. Данные кривых зависимости концентраций AZL и M-II в плазме с течением времени были выше у больных с нарушениями функции почек, чем в группе контроля, и, как оказалось, эти концентрации увеличивались при снижении функции почек у пациентов с легкой, средней или тяжелой степенью почечной недостаточности. Однако у больных с ТС ХПН отмечались более низкие значения, чем у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Почечная недостаточность не оказывает влияния на активный метаболизм AZL (табл. 4, 5). Во всех группах пациентов AZL активно метаболизировался (только 8 % дозы восстанавливалось в качестве AZL в моче в группе контроля и ≤ 4 % — у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью). У пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью по сравнению с группой контроля почечный клиренс AZL и выделение его с мочой были снижены, хотя значения $t_{1/2}$ для AZL были сопоставимы во всех группах (13 ч — в группе контроля по сравнению с 15–17 ч у

пациентов с почечной недостаточностью). Среднее значение t_{max} в группах пациентов с почечной недостаточностью варьировало от 2,0 (при средней степени ХПН) до 3,52 ч (ТС ХПН) и было сопоставимо со средним значением t_{max} в контрольной группе (2,25 ч).

Плазменные концентрации M-II у пациентов с почечной недостаточностью были более выраженными, чем в группе контроля. Период полувыведения $t_{1/2}$ метаболита M-II был дольше у пациентов с ХПН по сравнению с контрольной группой (25–46 против 17 ч), а почечный клиренс и экскреция M-II были снижены у пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью. Кроме того, средний период t_{max} для M-II, как правило, наступал позже в группах пациентов со средней и тяжелой ХПН, а также с ТС ХПН (11,0–13,0 ч), чем у больных с легкой степенью почечной недостаточности (5,5 ч) и в контрольной группе (5,0 ч). Соотношения между CL_{CR} и AUC_{last} для AZL и M-II приведены на рис. 2 и 3 соответственно.

3.2. Группа пациентов с легкой степенью почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой у пациентов с легкой степенью ХПН ($CL_{CR} > 50$ –80 мл/мин включительно) после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} и AUC_{∞} для AZL увеличились на 30 %, а C_{max} — на 9 %. Для метаболита M-II AUC_{∞} увеличилась на 103 %, а C_{max} — на 26 %. Средние значения t_{max} для AZL и M-II в группе пациентов с легкой степенью ХПН и контрольной группе существенно не различались.

3.3. Группа пациентов со средней степенью почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой у пациентов со средней степенью ХПН после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} и AUC_{∞} для AZL увеличились на 25 %, а C_{max} — на 5 %. Для метаболита

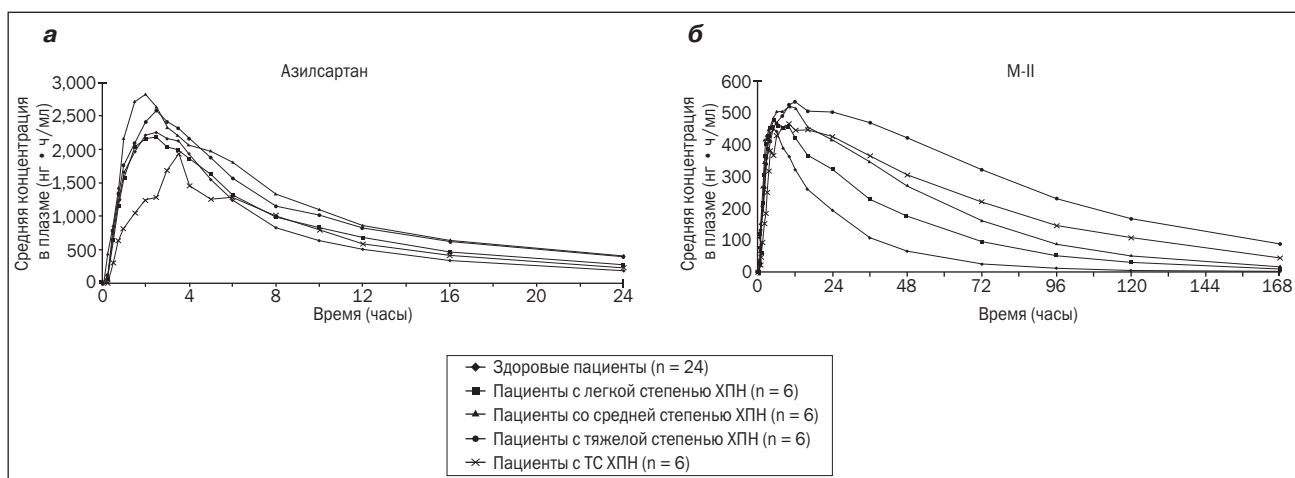


Рисунок 1. Кривые зависимости средней концентрации азилсартана (а) и метаболита M-II (б) в плазме от времени после приема одноразовой пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила у здоровых людей и пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью и терминальной стадией почечной недостаточности

М-II AUC_{∞} збільшилась на 161 %, а C_{\max} — на 18 %. Середні значення t_{\max} для AZL і М-II у пацієнтів со середньої ступенню ХПН і в контрольній групі суттєво не відрізнялись.

3.4. Група пацієнтів з тяжелою ступенню почечною недостаточністю

По порівнянню з контрольною групою в групі пацієнтів з тяжелою ступенню ХПН ($CL_{CR} < 30$ мл/мін,

Таблиця 3. Сопутствующие заболевания и сопутствующая медикаментозная терапия у 24 пациентов с почечной недостаточностью

Пациент	ИН пациента	Степень ХПН	Гипертензия	Сахарный диабет	АССЗ	Гиперлипидемия	Основные сопутствующие препараты
1	2001	Легкая	x		x	x	Карведилол, олмесартан, розувастатин, клопидогрел, ранитидин
2	2002	Легкая	x	x	x	x	Ирбесартан, амлодипин, метопролол, розувастатин, метформин, инсулин, аспирин
3	2003	Легкая	x				Дилтиазем, рамиприл, карведилол, колхицин
4	2004	Легкая	x	x	x		Розиглитазон, ирбесартан, пропранолол, аспирин, фенофибрат
5	2005	Легкая	x			x	Метопролол, нифедипин, аторвастатин, фуросемид, колхицин
6	2006	Легкая	x				Ирбесартан
7	2007	Средняя	x		x	x	Лизиноприл, карведилол, клопидогрел, розувастатин, аспирин
8	2008	Средняя	x	x	x	x	Инсулин, аллопуринол
9	2009	Средняя	x		x	x	Карведилол, фуросемид, лизиноприл, аллопуринол, клопидогрел, аспирин
10	2010	Средняя	x	x		x	Лизиноприл, розувастатин, метформин, аспирин
11	2011	Средняя	x		x	x	Карведилол, нифедипин, гидрохлортиазид, клопидогрел, аллопуринол, аторвастатин
12	2012	Средняя	x			x	Амлодипин, аторвастатин
13	2013	Тяжелая	x			x	Амлодипин, метопролол, фуросемид, аторвастатин, доксазозин, аспирин
14	2014	Тяжелая	x				Амлодипин, левотироксин
15	2015	Тяжелая	x	x	x	x	Нифедипин, олмесартан, аторвастатин, гидрохлортиазид, инсулин
16	2016	Тяжелая	x				Лизиноприл, эритропоэтин
17	2017	Тяжелая	x	x	x	x	Нифедипин, метопролол, инсулин
18	2018	Тяжелая	x	x	x	x	Валсартан, миноксидил, атенолол, фуросемид, глибенкламид, симвастатин, аспирин
19	2019	ТС ХПН	x	x			Лизиноприл, фенофибрат, симвастатин, севеламер, инсулин, цинакальцет
20	2020	ТС ХПН	x	x			Нифедипин, лизиноприл, метопролол, ацетат кальция, цинакальцет
21	2021	ТС ХПН	x			x	Кандесартан, розувастатин, ацетат кальция, цинакальцет, эритропоэтин
22	2022	ТС ХПН	x				Клофелин, севеламер, цинакальцет
23	2023	ТС ХПН	x	x			Фозиноприл, миноксидил, инсулин, цинакальцет
24	2024	ТС ХПН	x				Нифедипин, гидралазин, валсартан, атенолол, севеламер, кальция ацетат, цинакальцет

Примечания: АССЗ — атеросклеротическое сосудистое заболевание (цереброваскулярные заболевания коронарных или периферических артерий или перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт или шунтирование коронарной артерии); знак «x» указывает на наличие того или иного состояния.

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров азилсартана и М-II

Параметр	n	Среднее значение НК в исследуемых группах ^a	n	Среднее значение НК в контрольной группе ^a	Отношение (исследуемые группы/контроль) × 100 ^b	90% ДИ для отношения ^b	Значение p ^c
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Пациенты с легкой степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	26 605,9	6	20 500,6	129,78	(93,26; 180,61)	0,192
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	27 041,4	6	20 830,5	129,82	(93,68; 179,89)	0,186
C _{max} (нг/мл)	6	2438,1	6	2240,7	108,81	(81,07; 146,04)	0,631
t _{1/2} (ч) ^e	6	14,72	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^ж	6	2,50	6	2,25	Д/о	Д/о	0,688
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	21 437,4	6	10 527,6	203,63	(143,28; 289,41)	0,002
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	21 713,3	5	10 676,7	203,37	(141,14; 293,05)	0,002
C _{max} (нг/мл)	6	485,0	6	383,6	126,4	(88,74; 180,20)	0,271
t _{1/2} (ч) ^а	6	25,25	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	5,50	6	5,50	Д/о	Д/о	0,529
<i>Пациенты со средней степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	34 417,8	6	27 461,6	125,33	(90,06; 174,41)	0,257
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	34 781,6	6	27 800,4	125,11	(90,29; 173,37)	0,254
C _{max} (нг/мл)	6	2740,2	6	2884,1	95,01	(70,79; 127,51)	0,771
t _{1/2} (ч) ^а	6	16,74	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	2,00	6	2,50	Д/о	Д/о	1,000
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	29 779,6	6	12 761,2	233,36	(164,20; 331,65)	< 0,001
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	30 293,5	5	11 611,4	260,89	(181,14; 375,77)	< 0,001
C _{max} (нг/мл)	6	521,4	6	442,9	117,71	(82,61; 167,73)	0,443
t _{1/2} (ч) ^а	6	27,98	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	11,00	6	5,00	Д/о	Д/о	0,392
<i>Пациенты с тяжелой степенью ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)</i>							
<i>Азилсартан</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	33 881,0	6	17 296,2	195,89	(140,51; 273,08)	0,002
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	34 296,5	6	17 552,4	195,40	(140,76; 271,23)	0,001
C _{max} (нг/мл)	6	2620,4	6	1959,09	133,76	(99,50; 179,80)	0,106
t _{1/2} (ч) ^а	6	17,16	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t _{max} (ч) ^e	6	2,50	6	2,25	Д/о	Д/о	0,560
<i>М-II</i>							
AUC _{last} (нг • ч/мл)	6	51 494,4	6	10 800,1	476,79	(334,86; 678,90)	< 0,001
AUC _∞ (нг • ч/мл)	6	52 729,5	6	10 906,4	483,47	(340,62; 686,24)	< 0,001
C _{max} (нг/мл)	6	523,4	6	449,9	116,32	(81,48; 166,07)	0,479
t _{1/2} (ч) ^а	6	45,68	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8
t_{max} (ч) ^е	6	11,00	6	5,50	Д/о	Д/о	0,051
Пациенты с ТС ХПН (исследуемая группа) по сравнению со здоровыми людьми (контроль)							
Азилсартан							
AUC_{last} (нг • ч/мл)	6	19 213,0	6	18 316,8	104,89	(75,23; 146,26)	0,81
AUC_{∞} (нг • ч/мл)	6	19 467,5	6	18 699,4	104,11	(74,98; 144,55)	0,837
C_{max} (нг/мл)	6	2135,1	6	2488,2	85,81	(63,82; 115,37)	0,389
$t_{1/2}$ (ч) ^а	6	10,99	24	12,51	Д/о	Д/о	Д/о
t_{max} (ч) ^е	6	3,52	6	2,00	Д/о	Д/о	0,246
M-II							
AUC_{last} (нг • ч/мл)	6	33 576,6	6	10 874,2	308,77	(216,80; 439,75)	< 0,001
AUC_{∞} (нг • ч/мл)	6	34 247,2	6	10 900,3	314,19	(221,30; 446,06)	< 0,001
C_{max} (нг/мл)	6	471,1	6	553,2	85,15	(59,63; 121,60)	0,452
$t_{1/2}$ (ч) ^а	6	37,75	22	17,32	Д/о	Д/о	Д/о
t_{max} (ч) ^е	6	13,00	6	5,00	Д/о	Д/о	0,060

Примечания: вследствие недостатка данных статистический анализ для метаболита M-I не выполнялся; статистический анализ был основан на анализе ковариатной (ANCOVA) модели с фиксированным эффектом для группы и массы тела как ковариаты физических логарифмов AUC_{last} , AUC_{∞} и C_{max} . Анализ t_{max} был основан на критерии суммы рангов Уилкоксона; ^а — средние значения AUC_{last} , AUC_{∞} и C_{max} были получены путем вычисления антилогарифма из средних значений НК от логарифмически преобразованных значений; ^б — получено путем вычисления антилогарифма разницы между средними значениями НК по естественной логарифмической шкале, выраженной в процентах; ^в — получено с помощью вычисления антилогарифма 90% ДИ от разницы между средними значениями НК по естественной логарифмической шкале, выраженной в процентах; ^г — значение р было основано на ANCOVA с фиксированным эффектом для данной группы и массы тела как ковариаты AUC_{last} , AUC_{∞} , C_{max} и критерия суммы рангов Уилкоксона для t_{max} ; ^д — среднее арифметическое для $t_{1/2}$ и всех здоровых участников были объединены; ^е — среднее значение t_{max} .

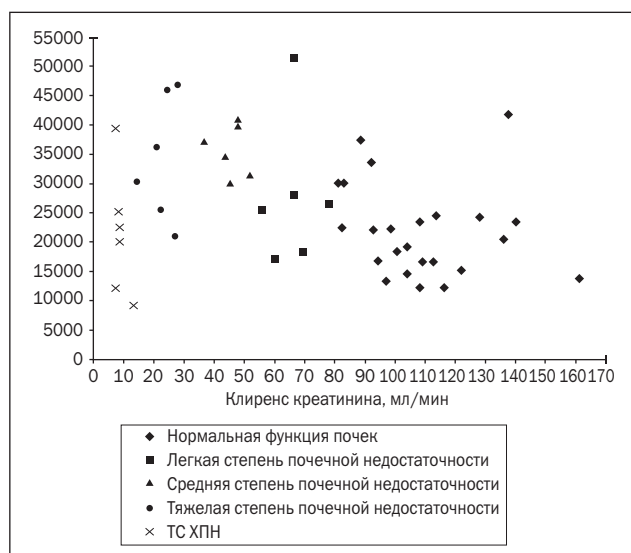


Рисунок 2. Взаимосвязь между клиренсом креатинина и площадью под кривой зависимости концентрации азилсартана от времени от 0 ч до момента последней возможной количественной оценки уровня азилсартана в плазме крови у больных с различными степенями почечной недостаточности после одноразовой пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила

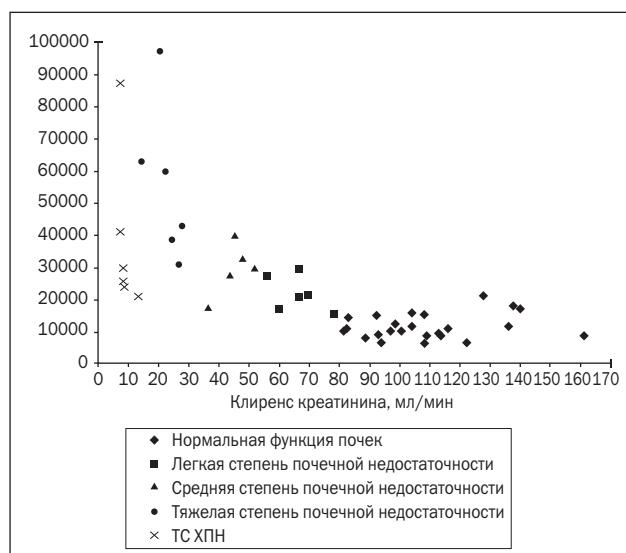


Рисунок 3. Взаимосвязь между клиренсом креатинина и площадью под кривой зависимости концентрации M-II от времени от 0 ч до момента последней возможной количественной оценки уровня M-II в плазме крови у больных с различными степенями почечной недостаточности после одноразовой пероральной дозы 40 мг азилсартана медоксомила

но не находящихся на гемодиализе) после приема разовой дозы AZL-M AUC_{∞} для AZL увеличилась на 95 %, а C_{max} — на 34 %. Для метаболита М-II эффект был еще более выраженным (AUC_{∞} увеличилась на 383 %, а C_{max} — на 16 %). Средние значения t_{max} для AZL и М-II у пациентов с тяжелой степенью ХПН и в контрольной группе существенно не различались.

3.5. Группа пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности

По сравнению с контрольной группой в группе пациентов с ТС ХПН, находящихся на гемодиализе, после приема разовой дозы AZL-M AUC_{last} для AZL увеличилась на 5 %, AUC_{∞} — на 4 %, а C_{max} снизилась на 214 %, а C_{min} снизилась на 14 %. Концентрации AZL и М-II в плазме в артериальных и венозных образцах были сопоставимы, концентрации в диализатах были ниже уровня определения для обоих анализов, что указывало на то, что снижение плазменных концентраций не было связано с гемодиализом. Средние значения t_{max} для AZL и М-II у пациентов с ТС ХПН и в контрольной группе существенно не различались.

3.6. Влияние почечной недостаточности на связывание с белком

Почечная недостаточность не оказывает клинически значимого влияния на связывание с белками плазмы как AZL, так и М-II в сравнении со здоровыми людьми. Прямой корреляции между группами пациентов с ХПН и несвязанной фракцией AZL или М-II в плазме не выявлено. В целом фракция несвязанного AZL колебалась от 6 до 11 % в группе контроля и от 3 до 17 % у пациентов с почечной недостаточностью; для М-II фракция несвязанного AZL колебалась от 5 до 9 % в группе контроля и от 2 до 21 % у пациентов с почечной недостаточностью.

3.7. Побочные эффекты, возникшие в процессе терапии

Назначаемая доза AZL-M 40 мг хорошо переносилась как здоровыми людьми, так и пациентами с различной степенью почечной недостаточности. В общей сложности неблагоприятные эффекты наблюдались у четырех пациентов: у 2 чел. со средней степенью ХПН — головокружение и гипотония и у двух из группы контроля — головная боль и гипотония (табл. 6). Все эти побочные эффекты имели умеренную интенсивность и, вероятно, были вы-

Таблица 5. Фармакокинетические параметры мочи у обследованных пациентов

Соединение	Контрольная группа (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)
<i>Азилсартан</i>				
F_e (%)	8,1 (2,90)	3,3 (1,93)	3,8 (3,26)	1,1 (1,21)
Ae_r (мг)	2,2 (0,80)	0,9 (0,50)	0,9 (0,91)	0,3 (0,25)
CL_R (мл/ч)	122,8 (47,17)	43,7 (23,64)	33,2 (31,77)	10,7 (8,07)
<i>М-II</i>				
Ae_r (мг)	2,8 (0,91)	2,1 (1,02)	1,4 (0,89)	0,5 (0,27)
CL_R (мл/ч)	393,3 (92,13)	221,5 (88,93)	137,3 (71,68)	54,9 (41,02)

Примечания: данные представлены в виде средних значений (стандартных отклонений); образцы мочи не собирали у больных с ТС ХПН; здоровые испытуемые соответствовали группе больных с почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признаку и курительному статусу.

Таблица 6. Побочные эффекты, возникшие в процессе терапии, n (%)

Предпочтительный термин в классе системы органов ^a	Контрольная группа ^b (n = 24)	Пациенты с легкой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты со средней степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с тяжелой степенью ХПН (n = 6)	Пациенты с ТС ХПН (n = 6)
Все пациенты	2 (8,3)	0	2 (33,3)	0	0
<i>Расстройства нервной системы</i>					
Головокружение	0	0	1 (16,7)	0	0
Головная боль	1 (4,2)	0	0	0	0
<i>Сосудистые заболевания</i>					
Гипотония	1 (4,2)	0	1 (16,7)	0	0

Примечания: ^a — пациент, у которого отмечались два или более побочных эффекта, в том же термине предпочтительного употребления, считался один раз по этому термину; ^b — нормальные здоровые испытуемые соответствовали группе больных почечной недостаточностью по расовому, половому, возрастному (± 10 лет), весовому (± 20 %) признаку и курительному статусу.

званы действием исследуемого препарата. При этом не отмечалось никаких клинически значимых изменений со стороны жизненно важных органов, отдельных клинических лабораторных показателей или данных ЭКГ. Никаких неблагоприятных эффектов, которые бы могли вызвать досрочное завершение исследования, серьезных нежелательных явлений или смерти в ходе исследования не зарегистрировано.

4. Обсуждение

Последовательно проведенные рандомизированные клинические исследования показали, что у пациентов из группы высокого риска БРА могут существенно уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий [1–14]. БРА по сравнению с более традиционными антигипертензивными схемами лечения также могут замедлять прогрессирование заболевания почек; было сделано предположение, что антагонисты рецепторов ангиотензина II, помимо их влияния на контроль АД, обеспечивают защиту органов-мишеней [12–14]. Соответственно, эти препараты все чаще используются в клинической практике. Именно поэтому БРА AZL-M, недавно одобренный к применению, показан для лечения легкой и умеренной гипертензии [15–17]. Фармакокинетика AZL, производного из неактивной лекарственной формы AZL-M, была изучена у нескольких отдельных групп пациентов, также был проведен сравнительный анализ использования этой активной формы препарата у пожилых людей (65–85 лет) и у пациентов более молодого возраста (18–45 лет), женщин и мужчин, у пациентов белой и черной расы. Эти исследования не выявили клинически значимых различий содержания AZL у этих групп населения [18–26]. Изучение возрастных, половых и расовых различий при применении препарата AZL, однако, не дает каких-либо значимых представлений об их влиянии на терапию при почечной недостаточности. Масс-балансовые исследования показали, что 42 % общего объема радиоактивности в результате перорального приема дозы препарата AZL-M, меченного радиоактивным изотопом [¹⁴C], было восстановлено в моче, и что характеристики его элиминации могли бы изменяться у пациентов с различными степенями хронической почечной недостаточности [19–21].

В данном одноцентровом открытом исследовании, проведенном в параллельных группах с участием 48 пациентов с различными степенями почечной недостаточности, мы изучили фармакокинетический профиль разовой дозы AZL и его метаболита М-II. У пациентов с легкой, средней, тяжелой степенью и терминальной стадией ХПН не отмечено увеличения содержания AZL в плазме по сравнению со здоровыми пациентами с нормальной функцией почек. Хотя разница между больными с тяжелой степенью ХПН и соответствующей контрольной группой (95 %) оказалась выше по сравне-

нию с группой пациентов с легкой (30 %) и средней степенью ХПН (25 %), среднее значение НК AUC_∞ у больных с тяжелой степенью ХПН (34 297 нг · ч/мл) было аналогичным таковому у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью (27 041 и 34 782 нг · ч/мл соответственно). Среднее значение НК AUC у пациентов с ТС ХПН было примерно на 4 % выше, чем в контрольной группе. Хотя процентное увеличение AUC у больных с ТС ХПН было не столь выраженным, как у пациентов с легкой, средней или тяжелой почечной недостаточностью, предположение, что это различие было вызвано гемодиализом, не подтвердилось. В целом AZL-M обладает широким пределом безопасности, поскольку аналогичные профили переносимости наблюдались в клинических исследованиях, в которых назначались дозы 40 и 80 мг; следовательно, увеличение содержания препарата у пациентов с почечной недостаточностью и ТС ХПН не считается клинически значимым и согласуется с механизмом действия AZL (антагонизм АТ1-рецепторов) и его влиянием на внутрисосудочное давление [26]. Как и ожидалось, у наших пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности почечный клиренс и экскреция AZL и М-II с мочой уменьшились по сравнению с пациентами группы контроля.

Во всех группах пациентов, страдавших почечной недостаточностью, после приема разовой дозы AZL-M 40 мг общее содержание неактивных метаболитов М-II в плазме крови (AUC) было заметно выше (в 2–5 раз) по сравнению с контрольной группой. Средние значения t_{max} для AZL и М-II статистически не отличались между любыми группами пациентов, страдавших ХПН, и контрольной группой. Данная увеличенная концентрация и более длительный клиренс метаболита М-II вряд ли являлись клинически значимыми, потому как этот метаболит не обладает фармакологически выраженной активностью. Кроме того, с учетом моделирования данных, полученных при разовом приеме с целью прогнозирования равновесной концентрации М-II у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, прогнозируемая равновесная концентрация наблюдалась лишь при многократном повышении доз в I фазе исследования до 320 мг после одноразового приема AZL-M в день на протяжении 7 дней [18–24]. Содержание его у здоровых людей, которые получили несколько доз по 320 мг, было существенно выше, чем содержание, прогнозируемое у пациентов с почечной недостаточностью, но эта высокая доза хорошо переносилась.

Наши результаты касательно связывания с белками плазмы заметно отличаются от данных предыдущих исследований, проведенных *in vitro* и *ex vivo*, демонстрируя высокое связывание с белками (> 99 %), причем эти данные сильно варьировали [18–26]. Остается неясным, почему эти результаты *ex vivo* отличаются от данных, полученных в другом исследовании, в котором изучалось связывание с

белками *ex vivo*, поскольку оба испытания проводились одним и тем же исследователем, в той же клинике и с использованием той же аналитической методологии [21]. Таким образом, результаты связывания с белком, полученные в этом исследовании, считаются неточными; однако, поскольку связывание с белком у здоровых людей и у пациентов с почечной недостаточностью было аналогичным, можно сделать вывод о том, что данная патология не оказывает влияния на связывание AZL и М-II с белками плазмы. Гемодиализ не оказывал существенного влияния на элиминацию AZL или М-II из кровообращения, как, возможно, ожидалось с учетом высокого связывания AZL с белком. Назначенные разовые дозы AZL-М 40 мг хорошо переносились как в контрольной группе, так и пациентами с различной степенью почечной недостаточности.

5. Заключение

Основываясь на нашем исследовании, мы приходим к выводу, что корректировки первоначальной дозы AZL-М у пациентов с любой степенью почечной недостаточности, включая терминальную стадию, которая является абсолютным показанием к гемодиализу, не требуется.

Список литературы

1. Sica D.A. *The pharmacology of agents that interfere with renin-angiotensin system activity* // *J. Renin Angiotensin Aldosterone System*. — 2006. — 7. — 247-50.
2. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., LIFE Study Group, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol* // *Lancet*. — 2002. — 359. — 995-1003.
3. Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B., CHARM Investigators and Committees. *Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Program* // *Lancet*. — 2003. — 362. — 759-66.
4. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure* // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 1667-75.
5. Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. *Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program* // *Circulation*. — 2004. — 110. — 2180-3.
6. Lindholm L.H., Dahlof B., Edelman J.M., LIFE study group, et al. *Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study* // *Lancet*. — 2003. — 362. — 619-20.
7. Yusuf S., Teo K., Anderson C., Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) investigators, et al. *Effects of the angiotensinreceptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial* // *Lancet*. — 2008. — 372. — 1174-83.
8. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L., PROFESS Study Group, et al. *Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events* // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — 1225-37.
9. Demers C., McMurray J.J.V., Swedberg K., CHARM Investigators, et al. *Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure* // *JAMA*. — 2005. — 294. — 1794-8.
10. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol* // *Lancet*. — 2002. — 359. — 1004-10.
11. Solomon S.D., Wang D., Finn P. et al. *Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program* // *Circulation*. — 2004. — 110. — 2180-3.
12. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D., RENAAL Study Investigators et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy* // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 861-9.
13. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Collaborative Study Group, et al. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes* // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — 345. — 851-60.
14. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P., 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Takeda Global Research & Development Center. *Global Investigator's Brochure. TAK-491. Azilsartan medoxomil. Edition 5.0. Takeda Global Research & Development Center, Inc., Deerfield; 2008.*
19. Takeda Global Research & Development Center. *A phase 1, open-label mass balance and excretion study of [14C] TAK-491 following oral administration in healthy male subjects. Report No. 01-06-TL-491-012. Deerfield: Takeda Global Research & Development Center, Inc. 2007.*
20. Takeda Pharmaceuticals America. *Edarbi [prescribing information]*. <http://www.edarbi.com/>. Accessed 8 Nov 2012.
21. Preston R.A., Karim A., Garg D. et al. *Single-center phase I study of the single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety of azilsartan medoxomil (AZL-M) in hepatic impairment (abstract no. PII-99)* // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 91 (Suppl. 1). — S89.
22. Harrell R., Karim A., Zhang W. et al. *Effects of age, gender, and race on the safety and pharmacokinetics of single and multiple doses of azilsartan medoxomil in healthy subjects (abstract no. PII-69)* // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 91 (Suppl. 1). — S78.
23. Kajiya T., Ho C., Wang J., Vilarbi R., Kurtz T.W. *Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker* // *J. Hypertension*. — 2011. — 29. — 2476-83.
24. Baker W.L., White W.B. *Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor antagonist for treatment of hypertension* // *Ann. Pharmacother.* — 2011. — 45. — 1506-15.
25. Perry C. *Azilsartan medoxomil. A review of its use in hypertension* // *Clin. Drug Investig.* — 2012. — 32. — 621-39.
26. Zaiken K., Cheng J.W.M. *Azilsartan medoxomil: a new angiotensin II receptor blocker* // *Clin. Ther.* — 2011. — 33. — 1577-89.

Получено 06.05.14

Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакокинетика», 2013, 52, 347-358
Цифровой идентификатор объекта 10.1007/s40262-013-0044-y ■

Preston R.A.¹⁻³, Karim A.⁴, Dudkowski C.⁵, Zhao Z.⁵, Garg D.^{1,6}, Lenz O.⁷, Sica D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

Preston R.A.¹⁻³, Karim A.⁴, Dudkowski C.⁵, Zhao Z.⁵, Garg D.^{1,6}, Lenz O.⁷, Sica D.A.⁸

¹Clinical Pharmacology Research Unit, Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

²Jackson Memorial Hospital, Miami, FL, USA

³Department of Cellular Biology and Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, FL, USA

⁴AzK Consulting Inc., Skokie, IL, USA

⁵Takeda Global Research & Development Inc., Deerfield, IL, USA

⁶Clinical Research Services, Inc., Boynton Beach, FL, USA

⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

⁸Division of Nephrology, Department of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, VA, USA

ОДНОЦЕНТРОВА ОЦІНКА ФАРМАКОКІНЕТИКИ РАЗОВОЇ ДОЗИ АНТАГОНІСТУ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II АЗИЛСАРТАНУ МЕДОКСОМІЛУ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Передумови й цілі. Азилсартану медоксоміл (AZL-M) є потужним блокаторм рецепторів ангіотензину II, що знижує артеріальний тиск залежно від дози. Це неактивна лікарська форма, що не виявляється в крові після перорального прийому внаслідок швидкого гідролізу активної діючої речовини азилсартану (AZL). AZL піддається подальшому метаболізму, перетворюючись на основний метаболіт М-II та інші, другорядні метаболіти. Мета цього дослідження полягала у визначенні впливу ниркової недостатності на фармакокінетику AZL та його основного метаболіту.

Методи. Було проведено одноцентрове відкрите однофазне дослідження в паралельних групах, у якому була вивчена фармакокінетика AZL і М-II після прийому разової дози препарату (40 мг) у 24 пацієнтів із легким, середнім, тяжким ступенем ниркової недостатності, а також із термінальною її стадією, що була абсолютним показником до проведення гемодіалізу (n = 6 у кожній з 4 груп), і у здорових пацієнтів (n = 24).

Результати. Ниркова недостатність не викликає клінічно значимого збільшення вмісту AZL у плазмі. Уміст же метаболіту М-II був більш високим у всіх пацієнтів із нирковою недостатністю і вкрай високим у пацієнтів із серйозними порушеннями функції нирок (приблизно в п'ять разів вище порівняно з групою контролю). Основний метаболіт М-II є фармакологічно неактивним; збільшення його вмісту не вважалося важливим при підборі дози препарату AZL-M у пацієнтів із нирковою недостатністю. Гемодіаліз же істотно не впливав на елімінацію ні AZL, ні М-II. Ниркова недостатність не чинила клінічно значимого впливу на зв'язування AZL або М-II з білками плазми. Разова доза препарату AZL-M 40 мг переносилася добре у всіх групах пацієнтів.

Висновки. З урахуванням фармакокінетики й переносимості препарату призначення AZL-M пацієнтам при будь-якому ступені ниркової недостатності, у тому числі її термінальної стадії, не потребує корекції дози.

SINGLE-CENTER EVALUATION OF THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETICS OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONIST AZILSARTAN MEDOXOMIL IN RENAL IMPAIRMENT

Summary. Background and objective. Azilsartan medoxomil (AZL-M) is a potent angiotensin II receptor blocker that decreases blood pressure in a dose-dependent manner. It is a pro-drug and not detected in blood after oral administration because of rapid hydrolysis to the active moiety, azilsartan (AZL). AZL undergoes further metabolism to the major metabolite M-II and minor metabolites. The objective of this study was to determine the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of AZL and its major metabolite.

Methods. This was a single-center, open-label, phase I parallel-group study which examined the single-dose (40 mg) pharmacokinetics of AZL and M-II in 24 subjects with mild, moderate, or severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis (n = 6 per group), respectively, and healthy matched subjects (n = 24).

Results. Renal impairment/disease did not cause clinically meaningful increases in exposure to AZL. M-II exposure was higher in all renally impaired subjects and highest in those with severe impairment (approx fivefold higher vs. control). M-II is pharmacologically inactive; increased exposure was not considered important in dose selection for AZL-M in subjects with renal impairment. Hemodialysis did not significantly remove AZL or M-II. Renal impairment had no clinically meaningful effect on the plasma protein binding of AZL or M-II. Single doses of AZL-M 40 mg were well tolerated in all subject groups.

Conclusions. Based on the pharmacokinetic and tolerability findings, no dose adjustment of AZL-M is required for subjects with any degree of renal impairment, including end-stage renal disease.

УДК 616.13/.14-002:616.61-003.201



СИНЯЧЕНКО О.В., БЕВЗЕНКО Т.Б., СИНЯЧЕНКО П.О., ДЯДЫК Е.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ВАСКУЛИТЕ С ЭКСТРАРЕНАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. Цель работы: провести сопоставление характера почечной патологии с клиническим течением геморрагического васкулита, оценить взаимосвязь экстраренальных проявлений заболевания с морфологическими признаками гломерулонефрита.

Материал и методы. Под наблюдением находились 144 больных (56 % мужчин и 44 % женщин). У 21 пациента (12 мужчин и 9 женщин) с сохраненной функцией почек и мочевым синдромом выполнено прижизненное морфологическое изучение почечных тканей. Гломерулонефрит диагностирован у 65 % от числа обследованных лиц, хроническая почечная недостаточность I–IV стадии — у 17 %, нефротический синдром — у 8 %. Морфологический класс гломерулонефрита у мужчин оказался большим.

Результаты и обсуждение. По результатам дисперсионного и корреляционного анализа на частоту развития гломерулонефрита оказывают влияние общая степень активности геморрагического васкулита, интегральная тяжесть экстраренальных проявлений заболевания, выраженность кардиальной патологии, причем скорость клубочковой фильтрации зависит от параметров антинейтрофильных цитоплазматических антител, эффективный почечный плазмоток — от уровней IgM и циркулирующих иммунных комплексов, почечное сосудистое сопротивление — от содержания IgG, а от изменений со стороны почек зависят показатели в крови фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина и IgA. От пола больных зависят степень отложений IgA в мезангиуме и интерстиции, частота фибриноидных изменений и лимфогистиоцитарной инфильтрации сосудов, депозитов IgM в эндотелии капилляров, IgA, C3, C1q-фракций комплемента — в канальцах, а от возраста пациентов — тяжесть тубулярного компонента.

Выводы. При геморрагическом васкулите клиничко-морфологический характер поражения почек в виде гломерулонефрита взаимосвязан с экстраренальными проявлениями заболевания, степенью активности болезни и концентрацией в крови иммунных воспалительных белков.

Ключевые слова: васкулит геморрагический, почки, экстраренальные признаки, течение, взаимосвязи.

Введение

Геморрагический васкулит (ГВ) является первичным заболеванием с поражением мелких сосудов, преимущественно IgA-иммунными комплексами [1, 6]. У 2/3 таких больных развивается поражение почек в виде гломерулонефрита (ГН) [7], причем у каждого четвертого пациента — уже в дебюте заболевания [5]. Именно от характера ГН и темпов прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) зависит прогноз у

больных ГВ [2, 4]. В Китае среди больных детей с ХПН на долю ГН при ГВ приходится 9 % случаев, а среди взрослых больных — вдвое больше [3]. За последние два десятилетия увеличивается относительное количество пациентов с шенлайнгеноховским ГН среди лиц, страдающих хрониче-

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Синяченко П.О.,
Дядык Е.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ской болезнью почек, а взаимосвязь клинических признаков такого ГН с внепочечными остается неизученной [8]. Целью и задачами данной работы стали сопоставление характера ренальной патологии с клинико-лабораторным течением ГВ и оценка влияния экстраренальных проявлений заболевания на морфологию почек.

Материал и методы

Под наблюдением находились 144 больных ГВ в возрасте от 14 до 65 лет (в среднем $26,0 \pm 0,8$ года). Среди этих пациентов было 56 % мужчин и 44 % женщин. Длительность заболевания составила $9,0 \pm 0,8$ года. Острое течение заболевания имело место в 24 % наблюдений, в остальных — хроническое, 1-я степень активности патологического процесса отмечена в 32 % случаев, 2-я — в 38, 3-я — в 30 %. На предыдущих этапах поражение кожи в виде геморрагической пурпуры имело место у всех без исключения больных. На момент обследования патология кожи диагностирована в 58 % наблюдений, суставов — в 40, сердца — в 24, печени — в 23, нервной системы — в 22, желудочно-кишечного тракта — в 17, скелетных мышц — в 15, поджелудочной железы — в 9, селезенки — в 7 %.

ГН диагностирован у 93 (65 %) больных ГВ в возрасте от 17 до 63 лет (в среднем $25,0 \pm 0,9$ года). Артериальная гипертензия имела место у 23 % от числа обследованных, нефротический синдром — у 8, хроническая почечная недостаточность — у 17 % от общего числа больных и 26 % от числа пациентов с ГН, в том числе 1-й стадии — у 6 %, 2-й — у 8, 3-й и 4-й — по 1 %. Антитела к протеиназе-3 обнаружены в 67 % наблюдений, а к миелопероксидазе — у 2 %, гипериммуноглобулинемия А ($> M + SD$ показателей здоровых) установлена в 85 % случаев. Усредненные параметры артериального давления у обследованных пациентов составили $106,0 \pm 1,7$ мм рт.ст., общего периферического сосудистого сопротивления — $2589,0 \pm 77,7$ дин · с · см⁻⁸, скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта — Голта) — $114,0 \pm 2,5$ мл/мин, эффективного почечного плазмотока — $466,0 \pm 17,8$ мл/мин, соотношения почечного к периферическому сосудистому сопротивлению — $25,0 \pm 1,1$ %.

У 21 пациента с сохраненной функцией почек и без нефротического синдрома выполнена нефробиопсия (использована методика True-Cut с применением высокоскоростного пистолета Biortu-Bard). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону, ставилась PAS-реакция, окраска методом РТАН, импрегнация серебром по Джонсу — Моури. Выполняли иммуногистохимическое исследование при помощи поликлональных антител к IgA, IgG, IgM, фракций комплемента C1q, C3 (все фирмы ДАКО, Дания). Микроскопическое исследование проводили на микроскопах Olympus BX40 (Япо-

ния) с цифровой камерой Olympus C3030-ADU, программным обеспечением Olympus DP-Soft. Морфометрическое исследование с подсчетом клеток проводилось в морфологической программе анализа AnalySIS Pro 3.2 (фирма SoftImaging, Германия) на микроскопе Olympus AX70 (Япония) с цифровой видеокамерой Olympus DP50. Интегральный критерий тяжести поражения (E) почек и экстраренальных признаков болезни высчитывали по формуле $E = (A + 2B + 3C) : (A + B + C + D)$, где A — число случаев в 1 балл, B — число случаев в 2 балла, C — число случаев в 3 балла, D — число случаев с отсутствием признака. Подсчитывали степень пролиферации эндотелия артериол и выраженность депозиции в эндотелиоцитах клубочков почек IgA, IgG, IgM, C3, C1q фракций компонента. 2-й морфологический класс ГН установлен в 48 % наблюдений, 3, 4 и 6-й — в 14 %, 5-й — в 10 %.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения, их стандартные отклонения (SD) и ошибки, коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ГН было 58 % мужчин и 42 % женщин. Артериальная гипертензия констатирована соответственно у 33 и 39 % из них, нефротический синдром — в 11 и 13 % наблюдений, ХПН — в 19 и 36 % (p = 0,059). Необходимо отметить, что у женщин ХПН оказалась больших стадий, о чем свидетельствует критерий Макнемара — Фишера (p = 0,036), хотя средняя скорость клубочковой фильтрации у представителей разных полов мало отличалась между собой, соответственно составляя $115,0 \pm 4,1$ мл/мин и $112,0 \pm 3,1$ мл/мин. Как демонстрируют дисперсионный и корреляционный анализы, интегральная тяжесть поражения почек прямо соотносится с общей степенью активности заболевания (соответственно p = 0,023 и p = 0,022). На развитие и выраженность ГН мало воздействуют пол и возраст больных, а также возраст в начале патологического процесса. Параметры общего периферического сосудистого сопротивления у мужчин на 14 % выше, чем у женщин (p = 0,031).

По данным выполненного ANOVA/MANOVA Уилкоксона — Рао, развитие ГН определяется интегральной тяжестью экстраренальных проявлений ГВ (p < 0,001), а, как демонстрирует однофакторный дисперсионный и корреляционный

анализ (табл. 1), тяжесть почечной патологии связана с выраженностью изменений поджелудочной железы и сердца.

Как видно из табл. 2, по данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральный характер поражения почек при ГВ (наличие мочевого или нефротического синдрома, почечной недостаточности, артериальной гипертензии, морфологический тип) достоверно влияют уровни в крови общего белка, фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина, IgA и соотношения IgA/ΣIg. Необходимо подчеркнуть, что с показателями фибронектина и С-реактивного протеина существуют прямые корреляционные связи. Если параметры С-реактивного белка у больных с ГН и без нефропатии отличаются между собой достоверно, то поражение почек сопровождается большими на 19 % значениями фибронектина ($p < 0,001$). По результатам ANOVA, на величину скорости клубочковой фильтрации оказывают воздействие концентрации в сыворотке крови IgA и содержание

антител к протеиназе-3. Корреляционный анализ демонстрирует связи эффективного почечного плазмотока с уровнями общего белка в крови, фибриногена, IgM, циркулирующих иммунных комплексов и антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), а отношение почечного к периферическому сосудистому сопротивлению — с показателями IgG и антител к кардиолипину.

Тубулярный компонент обнаружен в 91 % наблюдений ГН, интерстициальный — в 86 %. Как показывает дисперсионный анализ, на тяжесть первого из этих компонентов достоверно влияют возраст больных ($p = 0,035$) и общая степень активности ГВ ($p = 0,038$). От возраста пациентов высокодостоверно ($p < 0,001$) зависят интегральные признаки изменений мезангиума, эндотелиоцитов и подоцитов клубочков, стромы и канальцев. ANOVA/MANOVA показывает влияние пола больных на интегральные изменения канальцев почек ($p < 0,001$), а ANOVA — на степень отложения депозитов IgA в мезангиуме ($p = 0,006$) и строме ($p = 0,048$). Частота депозиции IgA в ме-

Таблица 1. Связь поражения почек у больных ГВ с тяжестью экстраренальных проявлений патологического процесса

Поражение	Характер связи			
	Влияние на тяжесть поражения почек		Корреляция с тяжестью поражения почек	
	D	p D	r	p r
Кожи	0,32	0,575	-0,059	0,485
Скелетных мышц	0,08	0,783	-0,027	0,747
Суставов	0,76	0,386	-0,062	0,462
Желудка, кишечника	1,36	0,246	+0,094	0,295
Поджелудочной железы	4,90	0,029	+0,181	0,031
Печени	1,27	0,268	+0,088	0,294
Селезенки	1,11	0,294	+0,086	0,307
Нервной системы	2,86	0,093	+0,137	0,104
Сердца	4,90	0,028	+0,203	0,015

Таблица 2. Связь поражения почек у больных ГВ с показателями белков и антител в крови

Показатели в сыворотке крови	Характер связи			
	Влияние на тяжесть поражения почек		Корреляция с тяжестью поражения почек	
	D	p D	r	p r
Общий белок	11,23	0,001	-0,476	0,085
Альбумины	1,64	0,204	-0,378	0,183
Фибриноген	5,39	0,023	+0,187	0,523
Фибронектин	12,68	0,002	+0,546	0,042
С-реактивный протеин	12,59	0,001	+0,863	< 0,001
IgA	8,06	0,006	+0,346	0,225
IgG	0,13	0,719	-0,055	0,853
IgM	1,32	0,255	-0,207	0,478
IgA/ΣIg	4,15	0,046	-0,381	0,179
Циркулирующие иммунные комплексы	3,44	0,069	+0,173	0,554
Ревматоидный фактор	1,01	0,319	-0,027	0,927
Антитела к протеиназе-3	0,01	0,962	+0,228	0,433
Антитела к нативной ДНК	0,97	0,334	-0,175	0,549
Антитела к кардиолипину	2,36	0,137	+0,439	0,117

зангиуме, эндотелиоцитах, интерстиции и в эпителии канальцев соответственно составляет 95, 95, 100 и 62 %, IgG — 91, 86, 95 и 57 %, IgM — 81, 67, 95 и 48 %, С3-фракции комплемента — 38, 29, 67 и 43 %, С1q-фракции комплемента — 43, 24, 71 и 38 %. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в сосудах почек имела место у 62 % от числа больных ГН, пролиферация эндотелия — у 57 %, фибриноидные изменения и фибриноидный некроз сосудов и периваскулярный склероз — у 48 %, гиалиноз сосудов — у 43, эластофиброз — у 33, плазматическое пропитывание — у 14 %.

Экстраренальные проявления ГВ не влияют на параметры общей протеинурии, β_2 -микроглобулинурии, мочевины и урикурии. В свою очередь, уровень в моче белков и небелковых азотистых продуктов не зависит от наличия и тяжести изменений желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и селезенки. Показатели в моче фибронектина тесно связаны с поражением кожи ($p = 0,036$) и нервной системы ($p = 0,048$), креатинина — с мышечным ($p = 0,003$), суставным ($p = 0,031$), печеночным ($p < 0,001$) и кардиальным ($p < 0,001$) синдромами, нитритов — с изменениями со стороны сердца ($p = 0,035$). Степень эритроцитурии зависит от выраженности кардиопатии ($p = 0,006$) и кожной пурпуры ($p = 0,042$). Кроме того, поражение сердца оказывает воздействие на параметры вязкости ($p = 0,039$), упругости ($p = 0,027$), релаксации ($p = 0,001$) и поверхностного натяжения ($p < 0,001$) мочи, а скелетных мышц — на модуль вязкоэластичности этой биологической жидкости ($p = 0,014$).

Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, на интегральный критерий тяжести поражения клубочков почек влияют развитие у больных ГВ артрита ($p = 0,017$) и кардиопатии ($p < 0,001$), а выраженность тубулярных изменений прямо зависит от распространенности кожного синдрома ($p = 0,035$). Высокие параметры интегрального критерия поражения сердца (с учетом нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости, клапанного аппарата, камер сердца и диастолической дисфункции левого желудочка) влияют на степень депозиции IgA и IgG в мезангиуме клубочков ($p = 0,001$) и в эндотелиоцитах капилляров ($p = 0,018$ и $p < 0,001$). Кроме того, от суставного синдрома зависят отложения в мезангиуме С1q фракции комплемента ($p = 0,033$), а в интерстиции — С3 фракции комплемента ($p = 0,009$). Наличие и выраженность кардиальной патологии влияют на формирование фибриноидных изменений в стенке сосудов ($p = 0,001$), пролиферации эндотелия ($p < 0,001$), гиалиноза ($p = 0,002$), эластофиброза ($p = 0,009$), лимфогистиоцитарной инфильтрации стенки артериол ($p = 0,030$) и периваскулярного склероза ($p = 0,027$) в интраренальных сосудах. С поражением печени при ГВ связано развитие плаз-

матического пропитывания почечных сосудов ($p < 0,001$).

Выводы

1. ГН развивается у 65 % от числа больных ГВ, причем клинико-морфологический характер поражения почек взаимосвязан с экстраренальными проявлениями заболевания, степенью активности заболевания и концентрацией в крови иммунных воспалительных белков и антител.

2. По результатам дисперсионного и корреляционного анализа, на тяжесть течения ГН и степень поражения почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) влияют интегральная выраженность экстраренальных проявлений заболевания в целом и выраженность кардиальной патологии в частности, причем скорость клубочковой фильтрации зависит от параметров сыровоточных антител к протеиназе-3, эффективный почечный плазмоток — от уровней в крови IgM и циркулирующих иммунных комплексов, почечное сосудистое сопротивление — от содержания IgG.

3. Изменения со стороны почек оказывают воздействие на показатели в крови фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина и IgA, а также на физико-химические (адсорбционно-реологические) параметры мочи и уровни в ней белков и небелковых азотистых продуктов.

Список литературы

1. Дядык А.И. Системные васкулиты в современной клинической практике / А.И. Дядык, Л.С. Холопов, С.П. Зборовский [и др.]. — Донецк: Издатель Заславский, 2013. — 248 с.
2. Dudley J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP) / J. Dudley, G. Smith, A. Llewelyn-Edwards [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2013. — Vol. 98, № 10. — P. 756-763.
3. Guo Y.N. The relationship between children kidney diseases and adult ESRD — an epidemiological investigation of 700 cases / Y.N. Guo, Z. Wang, J. Lu // *Ren. Fail.* — 2013. — Vol. 35, № 10. — P. 1353-1357.
4. Kawasaki Y. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment / Y. Kawasaki, A. Ono, S. Ohara [et al.] // *Fukushima J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 59, № 1. — P. 15-26.
5. Lardhi A.A. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A.A. Lardhi // *Saudi Med. J.* — 2012. — Vol. 33, № 9. — P. 973-978.
6. Moore S. Henoch-Schonlein purpura / S. Moore, A. Bowden, S. Afify // *BMJ Case Rep.* — 2011. — Vol. 23. — P. 2011-2012.
7. Naija O. Predictive factors of severe Henoch-Schonlein nephritis in children: report of 34 cases / O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, M.R. Lakhoua // *Tunis Med.* — 2012. — Vol. 90, № 12. — P. 878-881.
8. Yin X.L. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center / X.L. Yin, M.S. Zou, Y. Zhang [et al.] // *J. Nephrol.* — 2013. — Vol. 26, № 4. — P. 699-707.

Конфликт интересов: гонораров и иной материальной заинтересованности при подготовке материалов к публикации авторы не получали.

Получено 19.03.14 ■

Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Синяченко П.О., Дядик О.О.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Sinyachenko O.V., Bevzenko T.B., Sinyachenko P.O.,
Diadyk Ye.A.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ОЗНАК УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ГЕМОРАГІЧНОМУ ВАСКУЛІТІ З ЕКСТРАРЕНАЛЬНИМИ ПРОЯВАМИ ЗАХВОРЮВАННЯ

Резюме. Мета роботи: провести зіставлення характеру ниркової патології з клінічним перебігом геморагічного васкуліту, оцінити взаємозв'язки екстраренальних проявів захворювання з морфологічними ознаками гломерулонефриту.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 144 хворих (56 % чоловіків та 44 % жінок). У 21 пацієнта (12 чоловіків і 9 жінок) зі збереженою функцією нирок та сечовим синдромом виконано прижиттєве морфологічне дослідження ниркової тканини. Гломерулонефрит діагностований у 65 % від числа обстежених осіб, хронічна ниркова недостатність I–IV стадії — у 17 %, нефротичний синдром — у 8 %. Морфологічний клас гломерулонефриту у чоловіків виявився більшим.

Результати і обговорення. За результатами дисперсійного й кореляційного аналізу, на частоту розвитку гломерулонефриту мають вплив загальний ступінь активності геморагічного васкуліту, інтегральна тяжкість екстраренальних проявів захворювання, виразність кардіальної патології, причому швидкість клубочкової фільтрації корелює з параметрами антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, ефективний нирковий плазмоток — з рівнем IgM та циркулюючих імунних комплексів, нирковий судинний опір — зі вмістом IgG, із змінами з боку нирок корелюють показники в крові фібриногену, фібронектину, С-реактивного протеїну і IgA. Від статі хворих залежать ступінь відкладень IgA в мезангіумі та інтерстиції, частота фібриноїдних змін та лімфогістіоцитарної інфільтрації судин, депозитів IgM в ендотелії капілярів, IgA, C3, C1q-фракцій комплементу — в канальцях, а від віку пацієнтів — тяжкість тубулярного компоненту.

Висновки. При геморагічному васкуліті клініко-морфологічний характер ураження нирок у вигляді гломерулонефриту взаємопов'язаний з екстраренальними проявами захворювання, ступенем активності хвороби і концентрацією в крові імунних запальних білків.

Ключові слова: васкуліт геморагічний, нирки, екстраренальні ознаки, перебіг, взаємозв'язки.

CLINICOMORPHOLOGICAL COMPARISONS OF RENAL PATHOLOGY SIGNS IN HEMORRHAGIC VASCULITIS WITH EXTRARENAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE

Summary. The aim of the work: to make comparison of the nature of renal pathology and clinical course of hemorrhagic vasculitis, to assess the correlation of extrarenal manifestations of the disease with morphological signs of glomerulonephritis.

Materials and Methods. The study involved 144 patients (56 % men and 44 % women). Morphological study of renal tissues was performed in 21 patients (12 men and 9 women) with preserved renal function and urinary syndrome. Glomerulonephritis was diagnosed in 65 % of examined patients, I–IV degree chronic renal failure — in 17 %, nephrotic syndrome — in 8 %. Morphological class of glomerulonephritis was larger in men.

Results and Discussion. According to the results of variance and correlation analysis, the incidence of glomerulonephritis is affected by the overall level of activity of hemorrhagic vasculitis, integrated severity of extrarenal manifestations of the disease, the severity of cardiac pathology, at that glomerular filtration rate depends on the parameters of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, effective renal plasma flow — on the levels of IgM and circulating immune complexes, renal vascular resistance — on the content of IgG, and fibrinogen, fibronectin, C-reactive protein and IgA levels in the blood depend on the changes in the kidneys. The degree of glomerular IgA deposits in mesangium and interstitium, the incidence of fibrinoid changes and lymphohistiocytic vascular infiltration, deposits of IgM in the capillary endothelium, IgA, C3- and C1q-components of complement in the tubules depend on the gender of patient, and the severity of the tubular component — on the age of the patient.

Conclusions. In hemorrhagic vasculitis, clinicomorphological nature of kidney damage in the form of glomerulonephritis correlates with extrarenal manifestations of the disease, the degree of disease activity and concentration of immune inflammatory proteins in the blood.

Key words: hemorrhagic vasculitis, kidneys, extrarenal symptoms, course, correlations.



ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ОН-ЛАЙН

Участие в симпозиумах,
проводимых
при содействии
АМО Украины,
осуществляется он-лайн
на сайте

www.mif-ua.com



Что такое АМО Украины?

АМО України

Асоціація Медичної Освіти України

**Основная цель АМО Украины —
содействие процессу непрерывного образования
медицинских работников Украины.**

АМО Украины — неприбыльная организация, созданная в 2009 году, основной задачей которой является содействие процессу непрерывного образования и самообразования медицинских работников, повышение качества медицинского образования, развитие его новых направлений, форм и методов, совершенствование системы непрерывного медицинского образования.

В рамках поставленных задач Ассоциация способствует изданию медицинской литературы и периодики, организации и проведению медицинских профессиональных форумов: съездов, конгрессов, конференций, семинаров, симпозиумов, в том числе и дистанционных. Благодаря работе АМО Украины врачи всех регионов страны получают самую свежую и актуальную профессиональную информацию, участвуют в программе последипломного дистанционного образования (ПДО), проверяют уровень своих знаний и получают дополнительные баллы к аттестации.

Зачем вступать в АМО Украины?

1. Баллы к аттестации

Участвуя в программе последипломного образования он-лайн АМО Украины, Вы можете набрать максимальное количество баллов к аттестации с минимальными денежными затратами и в самый короткий срок.

2. Знания

Интернет-ресурс АМО Украины и специализированные издания, выпускаемые при ее поддержке, предоставляют максимальный объем самой актуальной профессиональной информации для работников здравоохранения всех специальностей.

3. Личная библиотека

Сеть магазинов медицинской книги «БУКВАМЕД», в ассортименте которой на сегодняшний день более 5000 книг по всем медицинским специальностям, обеспечит Вас самой необходимой в работе литературой и позволит сформировать личную библиотеку врача.

Членам Ассоциации предоставляется скидка в размере 7%.

4. Образовательные гранты

По итогам ежегодного рейтинга активности и успешности участия в программах ПДО наиболее активные члены Ассоциации получают образовательные гранты на обучение, развитие научной деятельности.

**Чтобы стать членом АМО Украины, приглашаем Вас посетить
сайт www.mif-ua.com**



Члены Ассоциации имеют возможность:

- **принять дистанционное он-лайн участие в более чем 160 СИМПОЗИУМАХ на сайте www.mif-ua.com и получить баллы к аттестации.**

- **получить подарочный сертификат, дающий скидку в размере 7% при оплате заказа в интернет-магазине www.bookvamed.com.ua и в сети фирменных магазинов медицинской книги «БУКВАМЕД».**



Irbesartan
Ірбетан
Антагоніст ангіотензину II

Виражений
антигіпертензивний ефект*

Відмінна переносимість*

Позитивний вплив щодо
еректильної функції*
при дисфункції

Органопротекція*
зменшення прогресування ХХН,
діабетичної нефропатії

Позитивний вплив на метаболічні
показники*
при ЦД, гіперурікемії

Селективна блокада
рецепторів до ангіотензину II*

Реєстраційне посвідчення № UA/6820/01/01 від 09.07.12



Рекомендації KDOQI, 2012

При діабетичній хворобі нирок призначення БРА II рекомендовано для пацієнтів з наявністю мікроальбурії більше 30 мг/добу, що мають високий ризик діабетичної нефропатії або її прогресування незалежно від наявності підвищеного артеріального тиску.

National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886.



«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»
Якість без компромісів!
www.vitamin.com.ua

Інформація про лікарський засіб для лікарів і фармацевтів
* Інструкція до препарату Ірбетан

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИРБЕСАРТАНА ОКАЗЫВАЮТ ДОЛГОСРОЧНЫЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ В СЛУЧАЯХ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Резюме. Обоснование исследования. Благодаря применению ультравысоких доз блокаторов AT1-рецепторов ангиотензина гипотетически можно достичь лучшего ренопротекторного эффекта. Цель нашего исследования состояла в оценке влияния ультравысоких доз ирбесартана на протеинурию и функцию почек у пациентов с устойчивой или выраженной диабетической нефропатией. **Материалы и методы.** Мы провели проспективное нерандомизированное трехлетнее исследование с изучением отдаленных результатов и использованием многофакторного терапевтического подхода, основанного на применении пациентами ирбесартана по 600 мг в день. В начале и в конце исследования проводился сравнительный анализ демографических переменных, антропометрических данных и биохимических показателей. В исследование были включены 40 пациентов (75 % из которых страдали сахарным диабетом 2-го типа), средний возраст $57,1 \pm 10,0$ года, среди них 29 человек (72,5 %) были мужского пола. **Результаты.** В конце наблюдения значительно снизились цифры систолического ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. в сравнении с $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.) и диастолического артериального давления ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. в сравнении с $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) ($P < 0,001$). Уровень сывороточного креатинина увеличился всего лишь на $0,17$ мг/дл, тем не менее это было статистически значимой разницей ($P < 0,05$). Протеинурия заметно снизилась с $2,64 \pm 1,99$ до $0,98 \pm 1,18$ ($P < 0,0001$), то есть на 59,2 %. У 25 % пациентов к концу периода наблюдения отмечались нормальные уровни альбуминурии. Липидные профили значительно улучшились. Ни один пациент не выбыл из исследования вследствие развития побочных эффектов, а уровни калия в сыворотке крови на протяжении исследования существенно не изменились. За исключением индекса массы тела и гликозилированного гемоглобина, все остальные терапевтические критерии, изложенные в рекомендациях Американской ассоциации диабетологов, значительно улучшились. **Выводы.** Терапия выраженной диабетической нефропатии ультравысокими дозами ирбесартана являлась высокоэффективной и безопасной в плане снижения протеинурии и замедления прогрессирующего течения хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: выраженная диабетическая нефропатия, ирбесартан, ультравысокие дозы.

Введение

В настоящее время в Испании устойчивая или выраженная диабетическая нефропатия (ВДН) является основной причиной для начала проведения диализа, а также с ней связан очень высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. Поэтому приветствуются все терапевтические стратегии, способствующие замедлению прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно современным руководствам, принятым в нефрологии [3, 4], подход к лечению пациентов, страдающих сахарным диабетом и ХПН, должен быть многофакторным, с четко поставленными целями, направленными на эффективное снижение

артериального давления (АД) и протеинурии, контроль других факторов, связанных с риском развития сосудистых осложнений, и фармакологической блокадой ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Данный многофакторный подход позволил нам значительно замедлить развитие макро- и микроангиопатических осложнений, возникающих при сахарном диабете [5].

Для замедления прогрессирования ХПН крайне необходимо учитывать важную роль, которую играет экстраренальная активация РАС почек в патофизиологии ВДН [6], а также найти эффективный способ блокирования этого звена.

В качестве первичной, вторичной и третичной профилактики ВДН [7] используется несколько терапевтических альтернатив, основанных на блока-

де РАС соответствующей группой препаратов. Эти подходы включают в себя использование блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II (БРА) [8, 9].

Несмотря на то, что исследования продемонстрировали ренопротективные преимущества данного препарата по сравнению с плацебо и другими лекарственными средствами, такими как амлодипин, при данной терапии сохраняется стабильно высокий остаточный риск ухудшения функции почек у этих пациентов и примерно у 30 % пациентов, подвергающихся такой терапии, в среднесрочной перспективе имеет место прогрессирование ХПН [10].

БРА имеют дозозависимое ингибирующее действие на рецепторы ангиотензина II [11]. Тем не менее, выбор доз, рекомендуемых для клинической практики, которые, возможно, были приняты с учетом прямой взаимосвязи между увеличением дозы и снижением переносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), был основан на их эффективности в качестве антигипертензивных средств, что предполагает плоское отображение восходящей кривой зависимости доза — реакция при титровании. Однако титрования дозы ингибиторов АПФ или БРА, основанного исключительно на их антигипертензивной эффективности, недостаточно для удовлетворительного блокирования РАС почечной ткани [11, 12].

Таким образом, если патофизиологический эффект ангиотензина II (с учетом его поступления в клетки) основан на действии на АТ1-рецепторы, то процент блокирования АТ1-рецепторов будет, по крайней мере гипотетически, выше, а также выше будет и ренопротективное преимущество [13].

На основании этого цель нашего исследования заключалась в осуществлении оценки многофакторной терапии ирбесартаном в дозе 600 мг/сут в долгосрочной перспективе у пациентов с ВДН и ее влияния на протеинурию, функции почек, а также уровень соблюдения терапевтических критериев, установленных Американской ассоциацией диабетологов (ААД) [3].

Материалы и методы

Наше исследование было проспективным нерандомизированным и неконтролируемым, с мно-

гофакторным подходом и включало пациентов, соответствующих клиническим критериям диагностики ВДН [4]. У 4 пациентов (10 %) диагноз был поставлен на основании биопсии. Мы исключили пациентов с недиабетической ХПН, уровнем протеинурии < 300 мг/сут, сывороточного креатинина (СКр) \geq 4 мг/дл, с тяжелыми инфекционными или онкологическими заболеваниями до начала или во время исследования, хроническими заболеваниями печени, беременных женщин, пациентов, предположительная выживаемость которых составляла менее 3 лет, а также пациентов, отказавшихся от участия в исследовании.

Все пациенты были проинформированы о целях исследования и дали информированное согласие на участие. После включения в исследование пациентам было начато проведение многофакторной схемы лечения, направленной на достижение терапевтических целей, предложенной ААД [3]. Терапия ирбесартаном в дозе 600 мг/сут (300 мг утром и 300 мг во второй половине дня), которая была выбрана для этого исследования, основывалась на предыдущих доказательствах ее преимущества в лечении ВДН [9].

Всем пациентам были рекомендованы стандартные гигиенические и диетические мероприятия, направленные на снижение риска развития сосудистых осложнений [14, 15], наряду с умеренным ограничением потребления белка (0,6–0,8 г/кг/сут) [4]. Антигипертензивная терапия дополнялась другими препаратами (табл. 1) с целью поддержания АД на уровне < 130/80 мм рт.ст., а по возможности — на уровне < 125/75 мм рт.ст. [14, 16], при этом в среднем один пациент принимал 4 антигипертензивных препарата, в том числе ирбесартан (табл. 1).

Все пациенты проходили медицинское обследование каждые шесть месяцев до завершения 3-летнего периода наблюдения.

Мы собрали данные в отношении демографических переменных (возраста и пола), времени от постановки диагноза сахарного диабета и артериальной гипертензии, типа диагностики (клинической/гистологической), типа диабета (1 или 2), назначения инсулина или пероральных антидиабетических препаратов, статинов и антитромбоцитарных пре-

Таблица 1. Препараты, назначаемые в течение периода исследования

Сочетанная терапия	Количество (%)
Мочегонные	31 (77,5)
Альфа- и бета-блокаторы (карведилол)	20 (50)
Альфа-блокаторы (доксазозин)	17 (42,5)
Антагонисты кальция	13 (32,5)
Бета-блокаторы	5 (12)
Статины	34 (85)
Антитромбоцитарные препараты	33 (82,5)
Среднее количество антигипертензивных средств	3,79

паратов, антропометрических переменных (индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в соответствии с протоколами, установленными Европейским обществом [2], пульсового давления (ПД) и ЧСС), связанных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и микро- и макроангиопатических осложнений. Почечная функция оценивалась с помощью СКр (в мг/дл с помощью модифицированного метода Яффе) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием сокращенной формулы определения ХПН ($186,3 \cdot \text{СКр}^{-1,154} \cdot \text{возраст}^{-0,203} \cdot (0,742 \text{ для женщин}) \cdot (1,21 \text{ для афроамериканцев})$). Мы использовали образцы 24-часовой мочи, в которой определялась протеинурия (в граммах), концентрация натрия (в ммоль) и концентрация мочевины (в г/л, в качестве косвенного показателя потребления белка). Мы также измеряли уровень калиемии (в мэкв/л), исходной гликемии (в мг/дл), гликозилированного гемоглобина ($\text{HbA}_{1\text{C}}$, в %), исследовали гемограмму, липидный профиль, уровень С-реактивного белка (СРБ) и мочевой кислоты (в мг/дл).

Забор всех образцов крови осуществлялся в центральной испытательной лаборатории с 8:00 до 10:00 натошак.

Статистический анализ

Качественные переменные выражались в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (СО). Категориальные переменные выражались в процентах с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения средних для числовых переменных между двумя фазами периода исследования (исходной и результативной) мы использовали t-критерий

Стьюдента. Для сравнения категориальных переменных мы использовали точный критерий Фишера, а для изучения взаимосвязи между различными количественными переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При анализе протеинурии рассматривались три различные переменные: исходный уровень протеинурии, уровень протеинурии после терапии и уменьшение протеинурии, выраженное в процентах. Ни одна из трех переменных не имела нормального распределения, в связи с этим для статистического анализа использовались непараметрические тесты. Тем не менее, размер выборки был более 30, поэтому мы также применяли параметрические методы. Результаты для обоих тестов были последовательны. Для проверки, расчета асимметрии и коэффициентов эксцесса мы также провели детальный описательный анализ этих трех переменных, а для тестирования нормального распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. С помощью критерия Уилкоксона для парных образцов мы сравнили результаты до и после лечения. Клиренс креатинина (исходный и конечный) имел нормальное распределение, и поэтому для анализа этой переменной мы использовали парный t-критерий Стьюдента. В качестве статистически значимого мы рассматривали значение $P < 0,05$. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения SPSS, версия 12.0.

Результаты

Наше исследование включало в общей сложности 40 пациентов (29 (72,5 %) мужчин, средний возраст $57,1 \pm 10,0$ года (диапазон: 35–76 лет)). Десять пациентов (25 %) страдали сахарным диабетом 1-го типа и 30 (75 %) — сахарным диабетом 2-го типа. Де-

Таблица 2. Демографические характеристики, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания исследуемых пациентов

Демографические характеристики	Показатель	Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующие заболевания, связанные с исследуемыми пациентами	Число случаев (%)
Сахарный диабет, число случ.	40	Гипертония	40 (100)
— тип 1, число случ. (%)	10 (25 %)	Табакокурение	13 (32,5)
— тип 2, число случ. (%)	30 (75 %)	Ожирение	33 (82,5)
Возраст, лет (диапазон)	$57,1 \pm 10,0$ (35–75)	Гиперхолестеринемия	27 (67,3)
Мужской пол	29 (72,5 %)	Гипертриглицеридемия	14 (35)
Время от постановки диагноза сахарного диабета, месяцев	$231,5 \pm 116,0$	Смешанная дислипидемия	13 (32,5)
Время от постановки диагноза гипертонии, месяцев	$130,6 \pm 104,0$	Ишемическая болезнь сердца	80 (20)
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,7 \pm 5,0$	Сердечная недостаточность	30 (7,5)
Индекс талии, см	$112,1 \pm 14,0$	Инсульт	60 (15)
		Перемежающаяся хромота	70 (17,5)
		Полиневропатия	34 (35)
		Ретинопатия	33 (82,5)

мографические характеристики наших пациентов, а также факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующие заболевания приведены в табл. 2.

Лечение статинами охватывало 34 пациентов (85 %), и 33 пациентам (82,5 %) были назначены антитромбоцитные препараты. Большинство пациентов для контроля уровня гликемии применяли инсулин (77,5 %, 31/40), а остальные использовали пероральные антидиабетические препараты (37,5 %, 15/40).

В табл. 1 приведено распределение антигипертензивных препаратов, применяемых во время периода исследования, при этом среднее число назначенных антигипертензивных препаратов на одного пациента в конце исследования было 3,7, что значительно выше, чем в начале исследования — 1,8. Наиболее часто назначаемыми антигипертензивными препаратами были диуретики ($n = 31$, 77,5 %), далее следуют альфа- и бета-блокаторы (карведилол) (20, 50 %), альфа-блокаторы (доксазозин) (17, 42,5 %), антагонисты кальция (13, 32,5 %) и бета-блокаторы (5, 12 %). Никаких существенных различий в доле применяемых фармпрепаратов между различными типами антигипертензивных препаратов как в начале, так и в конце исследования не было, за исключением альфа-блокаторов ($P < 0,016$).

Анализ изменения артериального давления и антропометрических параметров

Цифры АД и ПД значительно снизились от начала к концу исследования ($P < 0,001$), при этом среднее значение составляло 27,5 мм рт.ст. для САД ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. по сравнению с $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.), 12,6 мм рт.ст. для ДАД ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. по сравнению с $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) и 15,3 мм рт.ст. для ПД ($69,0 \pm 18,0$ мм рт.ст. по сравнению с $53,7 \pm 11,0$ мм рт.ст.). Тем не менее ИМТ ($30,7 \pm 5,4$ кг/м² по сравнению с $31,1 \pm 5,5$ кг/м²), ЧСС ($76,9 \pm 9,0$ уд/мин по сравнению с $75,0 \pm 7,0$ уд/мин) и окружность талии ($102,1 \pm 14,0$ см по сравнению с $101,0 \pm 13,0$ см) не претерпели никаких существенных изменений за время исследования.

Анализ биохимических показателей

В табл. 3 показаны изменения биохимических показателей, имевшие место в ходе исследования.

Мы не наблюдали никаких существенных различий в уровнях HbA_{1c} ($7,81 \pm 1,50$ % по сравнению с $7,68 \pm 1,60$ %), хотя были отмечены значительные изменения в уровнях гликемии (145 ± 54 мг/дл по сравнению с 168 ± 71 мг/дл, $P < 0,01$). Никаких существенных изменений в уровнях калия ($4,83 \pm 0,60$ ммоль/л по сравнению с $4,95 \pm 0,60$ ммоль/л), гематокрита и гемоглобина не было.

Экскреция натрия с мочой, которая отражает потребление его с пищей, была стабильной на протяжении всего периода исследования (136 ± 61 ммоль/сут

по сравнению с 137 ± 78 ммоль/сут). Уровни мочевины в моче действительно демонстрировали значительное уменьшение от начала к концу исследования ($12,4 \pm 5,0$ г/л по сравнению с $10,2 \pm 4,5$ г/л, $P < 0,05$), что свидетельствует о снижении потребления белка.

Уровни общего холестерина (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл), ЛПНП (130 ± 47 мг/дл по сравнению с 95 ± 28 мг/дл) и триглицеридов (214 ± 52 мг/дл по сравнению с 163 ± 37 мг/дл) значительно снизились ($P < 0,01$). В отличие от этого уровни холестерина ЛПВП в ходе исследования ($47,4 \pm 14,0$ мг/дл по сравнению с $45,1 \pm 15,0$ мг/дл) существенно не изменились.

Анализ изменения функции почек и протеинурии

В табл. 4 представлены изменения протеинурии и почечной функции. Мы наблюдали значительное увеличение уровней СКр ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл по сравнению с $1,76 \pm 0,85$ мг/дл, $P < 0,05$), хотя в количественном соотношении эта разница составляла только 0,17 мг/дл. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) к концу третьего года наблюдения снизилась с $69,8 \pm 29,7$ мл/мин/1,73 м² до $60,25 \pm 23,90$ мл/мин/1,73 м² ($3,18$ мл/мин/год), хотя темп ее снижения был значительно ниже, чем ожидалось для естественной эволюции ВДН (1 мл/мин/мес = 12 мл/мин/год) [17].

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа итоговая СКФ снизилась с $64,4 \pm 35,7$ мл/мин/1,73 м² до $56,8 \pm 23,8$ мл/мин/1,73 м². Это различие не было значимым, возможно из-за небольшого размера выборки, однако оно было статистически значимым для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (в среднем 71 мл/мин/1,73 м² по сравнению с 61 мл/мин/1,73 м²; $P < 0,05$).

В течение 3-летнего периода исследования только у 4 пациентов было обнаружено ухудшение значений протеинурии (10-й перцентиль = $-4,69$ %), в то время как у более чем 65 % пациентов значения сократилась более чем наполовину, а у 95 % пациентов эти значения восстановились до > 90 %. Среднее значение протеинурии до лечения составляло $2,64 \pm 1,99$ г/сут, после проведения исследования оно снизилось до $0,98 \pm 1,18$ г/сут ($P < 0,001$) (рис. 1). Нормальные уровни альбумина были достигнуты у 25 % пациентов (микроальбуминурия < 30 мг/сут).

Значения протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа снизились с $2,06 \pm 1,18$ г/сут до $0,24 \pm 1,99$ г/сут ($P < 0,001$), в то время как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — с $2,89 \pm 2,2$ г/сут до $1,22 \pm 1,27$ г/сут ($P < 0,001$). При анализе степени снижения протеинурии в зависимости от типа диабета более выраженный эффект наблюдался у больных сахарным диабетом 1-го типа, чем у больных сахарным диабетом 2-го типа (82,32 и 40,44 % соответственно, $P = 0,02$), что, возможно, связано с тем,

что у больных сахарным диабетом 2-го типа количество факторов прогрессирования диабетической нефропатии было выше.

Влияние факторов прогрессирования диабетической нефропатии на снижение протеинурии

Мы наблюдали отрицательную корреляцию между количеством факторов прогрессирования заболевания (курение табака, АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., ИМТ ≥ 30 , протеинурия > 1 г/сут, уровень $\text{HbA}_{1c} \geq 8\%$ и уровень гемоглобина < 11 г/дл) и снижением протеинурии (табл. 5); при этом у пациентов с наличием 3 или 4 факторов прогрессирования имело место снижение менее чем на 50 %.

Анализ уровня соблюдения терапевтических критериев Американской диабетической ассоциации

За исключением уровня HbA_{1c} и ИМТ, которые остались неизменными, все остальные переменные, включенные в терапевтические критерии, изложенные ААД, к концу исследования значительно улучшились.

Обсуждение

Наше исследование показывает, что долгосрочная многофакторная терапия, основанная на ультравысоких дозах (600 мг/сут) ирбесартана, является хорошо переносимой и может эффективно уменьшить протеинурию и способствовать стабилизации функции почек у пациентов с ВДН, оказывая положительное влияние на состояние здоровья и социально-экономические последствия [1, 4, 7].

У больных сахарным диабетом, которые не получают надлежащей медицинской помощи, имеется высокий риск развития микро- и макрососудистых осложнений [18]. В современной клинической практике нам известен ряд факторов прогрессирования ВДН в ХПН, которые необходимо оценивать и контролировать с целью задержать или остановить это ухудшение.

Главными факторами риска прежде всего являются АД, протеинурия и гликемия, хотя немаловажную роль в этом ухудшении также играют табакокурение, анемия и избыточный вес [16].

С целью уменьшения возникновения и развития этих осложнений необходим многофакторный терапевтический подход, который обеспечивает максимальный контроль всех этих факторов прогрессирования.

Ставя перед собой такую многофакторную цель, мы разработали для этих пациентов сложную терапевтическую стратегию, которая, как показано на рис. 1, позволила нам значительно увеличить уровень соответствия большинству лечебных целей, изложенных в рекомендациях ААД [3]. В нашем исследовании существенно не улучшился только контроль гликемии и ИМТ (возможно, из-за несоблю-

дения предложенных гигиенических/диетических мер). Эти результаты также соответствуют результатам, полученным другими авторами из специализированных диабетических клиник [5].

Хорошо известна необходимость фармакологической блокады звена РАС у больных сахарным диабетом, прежде всего при наличии микроангиопатических осложнений [19, 20].

У пациентов с ВДН БРА обладают выраженной эффективностью в плане контроля АД и снижения экскреции альбумина с мочой [21], они также замедляют прогрессирование ВДН в ХПН [8, 10, 21, 22].

Тем не менее, и независимо от адекватности многофакторных задач по сокращению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ренопротекция все же приводит к ВДН [8, 9], хотя она и не является столь выраженной, что может отчасти быть следствием слабой блокады рецепторов АТ1 при достижении «антигипертензивных доз» этих препаратов. На самом деле два многоцентровых исследования с использованием ультравысоких доз БРА [19, 23] в дополнение к аналогичному контролю АД показали прямую корреляцию между дозой БРА и снижением протеинурии, а также отличную клиническую/биохимическую переносимость.

Наша гипотеза была основана на возможности увеличения преимуществ БРА в плане снижения протеинурии путем увеличения доли АТ1-рецепторов, блокированных более высокими дозами этих лекарственных средств, поскольку АТ1-рецепторы ангиотензина II имеют важное значение в опосредовании внутриклеточных почечных патологических эффектов ангиотензина II, и поэтому чем выше доля блокированных рецепторов, тем выше преимущество такой терапии.

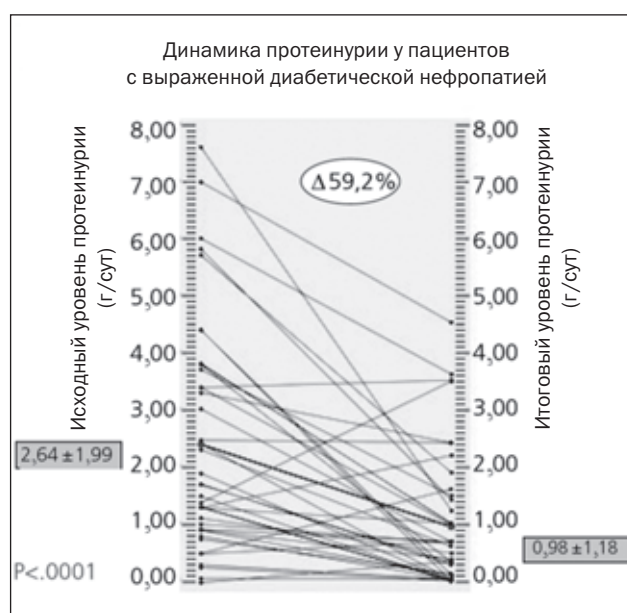


Рисунок 1. Динамика протеинурии в ходе клинического исследования

Наша схема лечения была основана на применении ультравысоких доз БРА [21], которые соответствовали дозам, применяемым в других исследованиях [19, 23]. Доза ирбесартана 600 мг, разделенная на два приема в день (утром и днем), была достигнута путем изменения кривой распределения препарата в плазме до поддержания более высоких концентраций в крови в течение 24-часового периода, при этом в течение 24 часов были достигнуты более высокий уровень активности препарата (такие пациенты, как правило, не показывают более низких цифр АД [14]) и более выраженная блокада АТ1-рецепторов в ночное время, когда пациент находился в постели. В течение этого времени достигается более выраженный положительный эффект на внутриклубочковое давление и, в свою очередь, более выраженное снижение протеинурии и улучшение почечной защиты.

Хотя у большинства пациентов уровень протеинурии был > 1 г/сут, а целевое АД у наших пациентов, согласно рекомендациям, должно было быть $< 125/75$ мм рт.ст. [3, 14, 15], этот критерий в данном исследовании корригировался на индивидуальной основе [15]. Таким образом, основываясь на нашей схеме, мы добавили к ирбесартану антигипертензивные препараты по необходимости для достижения целевых значений АД (табл. 1). Наиболее часто используемыми препаратами были диуретики (тиазидовые или петлевые диуретики, действие которых основывалось на наличии/отсутствии почечной дисфункции), затем карведилол и доксазозин. Хотя в рекомендациях ААД утверждается, что пациентам с ХПН в сочетании с БРА следует назначать антагонисты кальция [14, 15], они не использовались столь широко в конце исследования (32,5 %). И по причине возникновения у пациентов вторич-

ных побочных эффектов (отека) в процессе исследования от них отказывались.

С учетом многофакторного подхода большинству пациентов также были назначены антитромбоцитарные препараты (82,5 %) и статины (85 %), что способствовало благоприятным изменениям, наблюдаемым в липидных профилях.

В соответствии с результатами, доступными в медицинской литературе, в клиническом профиле у многих пациентов имел место сахарный диабет 2-го типа [4] (особенно высокая распространенность наблюдалась среди мужчин) и метаболический синдром (табл. 2) [25], а также высокий уровень распространенности связанных с ними факторов риска [3] и высокая частота макро- и микроангиопатических осложнений (табл. 2). Кроме того, наблюдалась высокая частота диабетической ретинопатии (82,5 %) и нейропатии (35 %), которые сопутствуют недостаточному контролю глюкозы (HbA_{1c} : $7,81 \pm 1,50$ %) (табл. 3).

Хотя мы наблюдали увеличение средних значений креатинина ($1,59 \pm 0,85$ мг/дл, табл. 4), тот факт, что почти три четверти наших испытуемых были мужчинами, сказывался на высокой средней расчетной СКФ (формула оценки степени ХПН) на момент включения в исследование ($69,7 \pm 30,0$ мл/мин/1,73 м²), что свидетельствует о 2-й стадии ХПН [9]. Кроме того, средняя протеинурия (2,64 г/сут) свидетельствует о поздних стадиях ВДН.

При анализе изменений, возникающих в течение периода исследования, мы обнаружили, что по сравнению с результатами других исследований [5] мы не смогли улучшить средние показатели ИМТ, окружности талии (табл. 2) или гликемии (HbA_{1c} : $7,68 \pm 1,60$ %; табл. 3), которые, по нашему мнению, тесно связаны с плохим соблюдением диеты и низкой физической активностью.

Таблица 3. Динамика биохимических показателей в ходе клинического исследования

Показатель	Исходный уровень	Итоговый уровень	P
Глюкоза, мг/дл	168 ± 71	145 ± 45	< 0,01
HbA _{1c} , %	7,81 ± 1,50	7,68 ± 1,60	нз
Мочевая кислота, мг/дл	6,0 ± 1,5	6,26 ± 1,50	нз
K ⁺ , ммоль/л	4,83 ± 0,60	4,95 ± 0,60	нз
Гемоглобин, г/дл	13,7 ± 2,0	13 ± 17	нз
Гематокрит, %	49,7 ± 6,0	38,5 ± 5,0	нз
Натрий в моче, мэкв/сут	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче, г/л	12,4 ± 5,0	10,2 ± 4,5	< 0,05
Холестерин, мг/дл	214 ± 52	163 ± 37	< 0,01
Триглицериды, мг/дл	155 ± 80	124 ± 64	< 0,005
ЛПВП, мг/дл	47,5 ± 14,0	45,1 ± 15,0	нз
ЛПНП, мг/дл	130 ± 47	95 ± 28	< 0,01
сЧСРБ	2,4 ± 3,1	2,1 ± 3,5	нз
< 1	9	40	

Примечания: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин 1С; нз — незначительно; сЧСРБ — сверхчувствительный С-реактивный белок.

В отличие от этого мы добились отличного снижения АД, достигнув цифр 130,1/76,2 мм рт.ст., что определенно способствовало снижению протеинурии, наблюдаемой у наших пациентов [3, 15].

На протяжении исследования мы не наблюдали каких-либо значительных изменений в уровне мочевой кислоты, гематокрита, гемоглобина и калия (табл. 3). Несмотря на использование диуретиков, мы не отмечаем существенных изменений урикемии, которая в первую очередь связана с использованием лозартана [10], но может также быть связана с урикозурическим эффектом БРА и использованием умеренных доз этих препаратов. Кроме того, хорошо известно, что в отличие от ингибиторов АПФ [25] БРА увеличивают экспрессию АТ2-рецепторов и, следовательно, не уменьшают уровня гемоглобина или величины гематокрита [26], несмотря на применение ультравысоких доз ирбесартана, а благодаря недостаточному определенным механизмам уровни K^+ увеличиваются незначительно, что подтверждает результаты других исследований [19, 23].

При анализе изменений уровня протеинурии и почечной функции (СКр, расчетной СКФ) мы наблюдали выраженное снижение протеинурии и тенденцию к стабилизации функции почек по истечении 3-летнего периода последующего наблюдения до цифр, которые ранее не наблюдались в других исследованиях с применением терапии БРА у пациентов с ВДН [10, 20]. Эти положительные результаты, при наличии очень немногих побочных эффектов, являются весьма перспективными для применения БРА в повседневной клинической практике, но должны быть подкреплены проспективными и хорошо спланированными клиническими испытаниями, которые бы включали соответствующие показатели клинического исхода, такие как прогрессирование ХПН и сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Как описано другими авторами [11], стандартные антигипертензивные дозы БРА позволяют блокировать примерно 35–40 % рецеп-

торов, и это значение практически удваивается при использовании двойной дозы, достигая такого же уровня ингибирования, как при комбинации БРА и ингибиторов АПФ [11, 13].

Несмотря на то, что спустя три года уровни СКр и расчетной СКФ (формула оценки степени ХПН) продемонстрировали существенное изменение ($P < 0,05$), данные изменения этих значений (табл. 4) не были клинически значимыми, и ни у одного из пациентов не произошло удвоение исходных значений креатинина и не потребовалось проведение диализа. Среди всех этих параметров наиболее выраженное снижение отмечалось у суточной протеинурии, которая уменьшилась с $2,60 \pm 1,99$ г/сут до $0,98 \pm 1,10$ г/сут ($P < 0,001$), среднее снижение составило 59,2 %, что значительно выше, чем результаты, полученные в исследованиях RENAAL8 и IDNT9.

В конце периода наблюдения только 4 пациента (те, у которых присутствовало большее количество факторов прогрессирования, табл. 5) имели худшие значения протеинурии, чем в начале исследования. В связи с присутствием факторов прогрессирования нефропатии понижающий эффект у них уменьшался. У 75 % наших пациентов (у тех, у которых присутствовали 0, 1 или 2 фактора прогрессирования, табл. 5) уменьшение протеинурии превышало 60 % по сравнению с исходными значениями, из них 10 (25 %) достигли нормального уровня альбумина. В целом снижение протеинурии было более выражено у 10 пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, что, по нашему мнению, было связано с меньшим количеством факторов прогрессирования ВДН в этой группе (2 курильщика). С другой стороны, мы не думаем, что динамика состояния наших пациентов находилась под сильным влиянием контроля уровня гликемии, который существенно не изменился. Эти результаты указывают на необходимость интенсивного многофакторного подхода, который облегчает достижение рекомендуемых терапевтических критериев [3, 14, 15].

Ренопротективные эффекты блокады АТ1-рецепторов ангиотензина II у больных ВДН, по всей видимости, основываются прежде всего на блокировании активности ангиотензина II в почечной ткани, так как этот фермент является очень активным в почечной коре у больных сахарным диабетом, где мы можем обнаружить позитивную регуляцию экспрессии ренина и АТ1-рецепторов [27–29].

В дополнение к изменениям внутривенной гемодинамики (снижению внутривенного давления) антипротеинурические эффекты БРА проявляются опосредованно структурными изменениями в интерстициальных/мезангиальных и гломерулярных капиллярах. Блокада ангиотензина II улучшает селективность заряда и размера пор мембраны клубочков, что отчасти связано с потерей нефрина в подоцитах из капилляров клубочков, которые играют ведущую роль в функционирова-

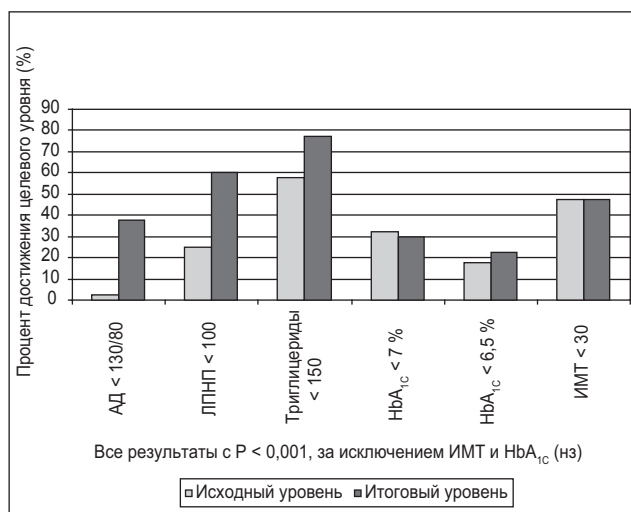


Рисунок 2. Достижение целевых уровней, установленных рекомендациями ААД

нии барьера клубочковой фильтрации [30]. Кроме того, БРА, вероятно, блокируют и другие эффекты, опосредованные ангиотензином II, как, например, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспаление и продукция коллагена [31–36], что, по-видимому, связано с их антипротеинурическим эффектом. Польза, получаемая от блокирования этих патофизиологических механизмов, также подтверждается показателями регрессии повреждения почек, которые были получены в экспериментальных исследованиях на животных с использованием высоких доз БРА [37–39].

Можем ли мы ожидать таких же терапевтических эффектов от применения ингибиторов АПФ, соизмеримых с теми, которые наблюдаются от применения БРА?

За исключением пользы, продемонстрированной в исследовании Lewis и соавт. [40] при использовании каптоприла в отношении диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа, редкие имеющиеся данные в отношении больных ВДН с сахарным диабетом 2-го типа, леченных ингибиторами АПФ, не имеют особого значения в плане количества исследований, числа пациентов и периодов последующего наблюдения.

В исследовании REIN [41] ренопротективные преимущества рамиприла у больных диабетической нефропатией были очень ограничены, и пациенты, которым было назначено лечение рамиприлом, утратили почечную функцию в большей степени, чем те, которым были назначены другие антигипертензивные препараты. В исследовании ALLHAT [42], в котором продолжительность пери-

ода последующего наблюдения составила 4,9 года, также не удалось продемонстрировать различия между лизиноприлом или амлодипином и хлорталидомом в развитии хронических заболеваний почек (ХЗП) или уменьшении СКФ более чем на 50 %. Тем не менее мы должны принять во внимание, что исследование ALLHAT не было разработано для оценки функции почек, поскольку оно не содержало информации об исходных и конечных значениях протеинурии/альбуминурии или других аспектах, связанных с почечной недостаточностью. С другой стороны, Suissa и соавт. [43] провели сравнительное исследование с использованием терапии диуретиками и наблюдали увеличение (до 2,5 раза) риска развития ХЗП у больных сахарным диабетом, получавших ингибиторы АПФ. Хотя авторы никак не объяснили полученные результаты, тот факт, что у пациентов, получавших эти препараты, имел место высокий риск развития ХЗП, показывает, что, возможно, эти препараты оказывали на них соответствующее влияние.

В отличие от этого в одном из исследований, в котором проводился анализ динамики микроальбуминурии у больных с начальной нефропатией и сахарным диабетом 2-го типа (на ранних стадиях диабетической нефропатии), было показано, что ингибиторы АПФ действительно замедляют прогрессирование ВДН [44].

Отсутствие убедительных результатов в исследованиях, в которых проводилась терапия ВДН с помощью ингибиторов АПФ, может быть связано с патофизиологическими и фармакологическими различиями между ингибиторами АПФ и БРА в

Таблица 4. Сравнительные характеристики почечных параметров и значений артериального давления

Показатель	Исходный уровень	Итоговый уровень	P
СКр, мг/дл	1,59 ± 0,85	1,76 ± 0,85	< 0,05
СКФ (МДЗП), мл/мин	69,7 ± 30,0	60,3 ± 24,0	< 0,05
Протеинурия, г/сут	2,64 ± 1,99	0,98 ± 1,18	< 0,001
Натрий в моче, мэкв/сут	137 ± 78	136 ± 61	нз
Мочевина в моче, г/л	12,4 ± 5,0	10,2 ± 4,5	< 0,05
САД, мм рт.ст.	157,7 ± 27,0	130,1 ± 14,0	< 0,001
ДАД, мм рт.ст.	88,8 ± 10,0	76,2 ± 8,0	< 0,001
ПД, мм рт.ст.	69,0 ± 18,0	53,7 ± 11,0	< 0,001

Примечания: СКр — сывороточный креатинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МДЗП — модификация диеты при заболеваниях почек; нз — незначительно; ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление.

Таблица 5. Взаимосвязь между факторами прогрессирования хронической почечной недостаточности и снижением протеинурии

Стадии ХПН	Количество (%)	Процент снижения протеинурии
0	9 (22,5)	89,15
1	11 (27,5)	76,83
2	10 (25)	50,98
3	7 (17,5)	4,56
4	3 (7,5)	38,87

плане эффектов, которые ангиотензин II оказывает на почки.

Сила блокады ангиотензина II, которая достигается с помощью БРА путем избирательного действия на АТ1-рецепторы, дает возможность получить большую выгоду от этих препаратов, чем ренопротективное действие ингибиторов АПФ. В дополнение к избирательности блокада АТ1-рецепторов, осуществляемая БРА, является более интенсивной и более надежной, чем таковая ингибиторов АПФ. Кроме того, данное селективное ингибирование АТ1-рецепторов снижает клеточный захват ангиотензина II и его внутриклеточные эффекты, в том числе способность активировать экспрессию новых АТ1-рецепторов в клеточной мембране посредством цепи положительной обратной связи, способствуя тем самым еще более высокому уровню накопления ангиотензина II.

Еще одним различием между ингибиторами АПФ и БРА является то, что у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, большинство молекул ангиотензина II синтезируется не посредством воздействия ангиотензинпревращающего фермента, а альтернативным путем с участием активации химазы [27, 45]. Таким образом, при диабетической нефропатии почечная ткань инфильтрируется моноцитами, которые высвобождают химазу, которая, в свою очередь, активирует прямую конверсию ангиотензина II из ангиотензина I в почках [45].

Но, пожалуй, наиболее выраженным отличием между ингибиторами АПФ и БРА, которое как раз и объяснило бы их различные степени ренопротекции, является то, что БРА увеличивают экспрессию АТ2-рецепторов посредством механизма биологической обратной связи вместе с селективной блокадой АТ1-рецепторов, чего не наблюдается при действии ингибиторов АПФ. В дополнение к влиянию на гемодинамику путем снижения АД при действии БРА появляется все больше доказательств касательно ренопротективных эффектов активации АТ2-рецепторов, что, таким образом, отображает их участие в саморегуляции почечного кровотока (особенно в случаях низкого сердечного выброса) и в почечных структурных изменениях, которые способствуют замедлению прогрессирования ВДН в ХПН [25, 29, 46].

Необходимо также рассмотреть и различия в клиническом ведении пациентов с хронической диабетической патологией почек. С одной стороны, благодаря повышению активности АТ2-рецепторов эти препараты, по-видимому, имеют более мягкое воздействие на гематокрит и уровни гемоглобина [25], как это наблюдалось у наших пациентов. С другой стороны, они также обеспечивают лучшую клиническую и биохимическую переносимость, при этом лишь незначительное количество пациентов испытывало выраженную гиперкалиемию ($K^+ > 6$ ммоль/л) или было вынуждено прекратить тера-

пию, в отличие от наблюдаемых результатов при использовании ингибиторов АПФ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с БРА [47]. Недавно проведенный ретроспективный анализ исследования ONTARGET [48] также не продемонстрировал ренопротективных преимуществ этой комбинации у пациентов с высоким риском хронической почечной недостаточности или протеинурии. В нашем исследовании ни у одного пациента не было уровня K^+ выше 5,5 ммоль/л, что поддерживает выводы других исследований [47, 48], в которых частота гиперкалиемии также была низкой.

Для оценки возможного влияния БРА на уровни сывороточного сверхчувствительного С-реактивного белка (СРБ) мы проанализировали степень воспалительного процесса, выполняя контроль этой величины. Хотя уровни СРБ продемонстрировали незначительное снижение, это различие не было статистически значимым (исходный уровень $2,4 \pm 3,1$ мг по сравнению с $2,1 \pm 3,5$ мг в конце исследования). Липидный профиль несколько улучшился, главным образом в связи с лечением статинами, хотя вполне возможно, что высокие дозы ирбесартана также способствовали этому результату, поскольку блокада АТ1-рецепторов оказывала благоприятное влияние на резистентность к инсулину [49, 50].

Наше исследование имело определенные ограничения. Во-первых, оно не было рандомизированным и имело небольшой размер выборки, хотя последовательность, наблюдавшаяся в наших результатах, восполнила этот пробел. Во-вторых, оно не было предназначено для анализа сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако предыдущие исследования не обнаружили различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений [5, 10], и эти данные могли бы быть экстраполированы на наше собственное исследование. В-третьих, в нашем исследовании отсутствовала контрольная группа, которая принимала бы ирбесартан в дозе 300 мг, что дало бы нам возможность сравнить наши результаты с ренопротективными эффектами ирбесартана в уменьшенной дозировке, хотя результаты исследования IDNT [9, 20], в котором использовался ирбесартан в дозе 300 мг, были менее обнадеживающими, чем в нашем. Тем не менее для сравнения действия этих ультравысоких доз с обычными дозами БРА необходимо провести рандомизированные исследования. Помимо экономических последствий выполнения большого исследования с этими характеристиками, анализ целесообразности, используемый для обоснования применения высоких доз БРА у этих пациентов, а также результаты, полученные в повседневной клинической практике, по всей вероятности, поддержали бы использование высоких доз ирбесартана.

В заключение следует отметить, что многофакторное лечение ВДН, основанное на применении ирбесартана в дозе 600 мг в день, является весьма

эффективным и безопасным методом для снижения протеинурии и замедляет прогрессирование ВДН к терминальной стадии хронической почечной недостаточности, что делает его хорошей альтернативой для терапии таких пациентов.

Список литературы

1. Registro Espanol de Enfermedades Renales. Informe de Dialisis y Trasplantes 2009. Comunicacion XL Congreso Nacional SEN // *Nefrologia* 2010; 30(Suppl. 1): 1-175.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Hypertension and antihypertensive agents in CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(Suppl. 1): S1-160.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009 // *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl. 1: S13-61.
4. Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Diabetica. Documento de Consenso 2002 sobre pautas de deteccion, prevencion y tratamiento de la Neuropatia Diabetica en Espana // *Nefrologia* 2002; 22: 521-30.
5. Gaude P, Vedel P, Larssen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383-93.
6. Seikaly M.G., Arant B.S., Sney F.D. Endogenous angiotensin concentrations in specific intrarenal fluid compartments of the rat // *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1352-7.
7. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes // *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl. 1: S79-83.
8. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D., Keane W.F., Mitch W.E., Parving H.H. et al., for the 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.
9. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Pohl M.A., Lewis J.B. et al., for the 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: 851-60.
10. Bakris G.L., Weir M.R., Shanjfar S., Zhang Z., Douglas J., van Dijk D.J. et al., for the RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL Study // *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1555-65.
11. Forclaz A., Maillard M., Nussberger J., Brunner H.R., Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? // *Hypertension* 2003; 41: 31-6.
12. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications // *Kidney Int.* 2005; 67: 799-812.
13. Maillard M.P., Wurznner G., Nussberger J., Centeno C., Burnier M., Brunner H.R. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71: 68-76.
14. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. 2007 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) // *Blood Press* 2007; 16(3): 135-232.
15. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Burnier M., Caulfield M.J. et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document // *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121-57.
16. Brenner B.M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists // *Kidney Int.* 2000; 57: 1803-17.
17. Ritz E., Orth S.R. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1127-33.
18. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Belanger A.J., Gagnon D.R. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience // *Am. Heart J.* 1990; 120: 672-6.
19. Rossing K., Jacobsen P., Pietraszek L., Parving H.H. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy // *Diabetes Care* 2003; 26: 2268-74.
20. Hunsicker L.G., Afkin R.C., Lewis J.B., Braden G., de Zeeuw P.J., De Ferrari G. et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial // *Kidney Int. Suppl.* 2004; (92): S99-101.
21. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870-8.
22. Miyata T., Van Ypersele C.H. Renoprotection with angiotensin receptor blockers: beyond blood pressure control // *Nephrol. Dial Transplant.* 2006; 21: 846-9.
23. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G., Remuzzi G., Ritter S., Zelenkofske S. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* 2007; 25: 1921-6.
24. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
25. Siragy H., Carey R. Protective role of the angiotensin AT2 receptor in a renal wrap hypertension model // *Hypertension* 1999; 33: 1237-42.
26. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ* 1998; 317: 703-13.
27. Hollenberg N.K., Fisher N.D., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: Comparative pharmacological interruption of the Renin System // *Hypertension* 1998; 32: 387-92.
28. Crowley S.D., Coffman T.M. In hypertension: the kidney rules // *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 148-53.
29. Carey R. Cardiovascular and renal regulation by the angiotensin Type 2 receptor: The AT2 receptor comes of age // *Hypertension* 2005; 45: 840-4.
30. Doublier S., Salvidio G., Lupia E., Routsalainen V., Verzola D., Deferrari G. et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II // *Diabetes* 2003; 52: 1023-30.
31. Brilla C.G., Zhou G., Rupp H., Maisch B., Weber K.T. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover // *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 8D-13D.
32. Laursen J.B., Rajapalan S., Gatis Z., Tarpey M., Freeman B.A., Harrison D.G. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension // *Circulation* 1997; 95: 588-93.
33. Oskarsson H.J.K., Heistad D.D. Oxidative stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury // *Circulation* 1997; 95: 557-9.
34. Nakane H., Miller F.J., Faraci F.M., Toyoda K., Heistad D.D. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction // *Hypertension* 2000; 35: 595-601.
35. Kerr S., Brosnan J., McIntyre M., Reid J.L., Dominiczak A.F., Hamilton C.A. Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of the endothelium // *Hypertension* 1999; 33: 1353-8.
36. Luther J.M., Gainer J.V., Murphey L.J., Yu C., Vaughan D.E., Morrow J.D. et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism // *Hypertension* 2006; 48: 1050-7.
37. Fujihara C.K., Velho M., Malheiros D.M., Zatz R. An extremely high dose of losartan affords superior renoprotection than conventional doses in rats with 5/7 renal ablation // *Kidney Int.* 2005; 67: 1913-24.
38. Yu Ch, Gong R., Rifai A., Tolbert E., Dworkin L. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: Nonhemodynamic renal protection // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 750-9.
39. Mihalovic N., Jovovic D., Miloradovic Z., Grulic J., Jerkic M., Markovic J. Reduced progression of adriamycin nephropathy in spontaneously hypertensive rats treated by losartan // *Nephrol. Dial Transplant.* 2008; 24: 1142-50.
40. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-86.

41. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G., Gaspari F., Benini R., Remuzzi G. Renal function and requirements for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term Ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet* 1998; 352: 1252-6.

42. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA* 2002; 288(23): 2981-97.

43. Suissa S., Hutchinson T., Brophy J.M., Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes // *Kidney Int.* 2006; 69: 913-9.

44. Siragy H.M. The role of the AT2 receptor in hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 62S-67.

45. Hou F.F., Xie D., Zhang X., Chen P.N.Y., Zhang W.E., Liang M. et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1889-98.

46. Andersen S., Rossing P., Juhl T.R., Deinum J., Parving H.H. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial Transplant.* 2002; 17: 1413-8.

47. Tobe S., Clase C., Gao P., McQueen M., Grossshenning A., Wang X. et al. ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with Telmisartan, Ramipril or both in people at high renal risk // *Circulation* 2001; 123: 1098-107.

48. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy // *Lancet* 2000; 355: 253-9.

49. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., Abrahamian H., Keipes M., Castellari A. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes The EUCLID Study Group. EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet* 1998; 351: 28-31.

50. Tatti P., Pahor M., Byington R.P., Di Mauro P., Guarisco R., Strollo G. et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.

Получено 11.04.14

Перевод с англ.: П. Огилюк
Оригінал статті опублікован
в *Nefrologia* 2012; 32(2): 187-96 ■

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

Silvia Ros-Ruiz¹, Pedro Aranda-Lara¹, Juan C. Fernández², M. Dolores Martínez-Esteban¹, Cristina Jironda¹, Pilar Hidalgo¹, Domingo Hernández-Marrero¹

¹Unidad de Nefrología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

²Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Malaga, Spain

ВИСОКІ ДОЗИ ІРБЕСАРТАНУ ЧИНЯТЬ ДОВГОТРИВАЛИЙ НЕФРОПРОТЕКТИВНИЙ ЕФЕКТ У ВИПАДКАХ ДІАГНОСТОВАНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

HIGH DOSES OF IRBESARTAN OFFER LONG-TERM KIDNEY PROTECTION IN CASES OF ESTABLISHED DIABETIC NEPHROPATHY

Резюме. Обґрунтування дослідження. Завдяки застосуванню ультрависоких доз блокаторів АТ1-рецепторів ангіотензину гіпотетично можна досягти кращого ренопротекторного ефекту. Мета нашого дослідження полягала в оцінці впливу ультрависоких доз ірбесартану на протеїнурію й функцію нирок у пацієнтів із стійкою або вираженою діабетичною нефропатією. **Матеріали і методи.** Ми провели проспективне нерандомізоване віричне дослідження з вивченням віддалених результатів і використанням багатофакторного терапевтичного підходу, заснованого на застосуванні пацієнтами ірбесартану по 600 мг на день. На початку і наприкінці дослідження проводився порівняльний аналіз демографічних змінних, антропометричних даних і біохімічних показників. У дослідження були включені 40 пацієнтів (75 % з яких страждали від цукрового діабету 2-го типу), середній вік $57,1 \pm 10,0$ року, серед них 29 осіб (72,5 %) були чоловічої статі. **Результати.** Наприкінці спостереження значно знизилися цифри систолічного ($157,6 \pm 27,0$ мм рт.ст. порівняно із $130,1 \pm 14,0$ мм рт.ст.) і діастолічного артеріального тиску ($88,8 \pm 10,0$ мм рт.ст. порівняно з $76,2 \pm 8,0$ мм рт.ст.) ($P < 0,001$). Рівень сироваткового креатиніну збільшився лише на $0,17$ мг/дл, однак це було статистично значимою різницею ($P < 0,05$). Протеїнурія помітно знизилася з $2,64 \pm 1,99$ до $0,98 \pm 1,18$ ($P < 0,0001$), тобто на 59,2 %. У 25 % пацієнтів до кінця періоду спостереження відзначалися нормальні рівні альбумінурії. Липідні профілі значно покращилися. Жоден пацієнт не вибув із дослідження внаслідок розвитку побічних ефектів, а рівні калію в сироватці крові протягом дослідження істотно не змінилися. За винятком індексу маси тіла і глікозильованого гемоглобіну, усі інші терапевтичні критерії, викладені в рекомендаціях Американської асоціації діабетологів, значно покращилися. **Висновки:** Терапія вираженої діабетичної нефропатії ультрависокими дозами ірбесартану була високоефективною й безпечною в плані зниження протеїнурії й уповільнення прогресуючого перебігу хронічної ниркової недостатності.

Ключові слова: виражена діабетична нефропатія, ірбесартан, ультрависокі дози.

Summary. Background. Hypothetically, the greater the blockade of angiotensin AT1 receptors from ultra-high doses of angiotensin receptors blockers, the greater the expected renoprotection effects. The aim of our study was to evaluate the effects of ultra-high doses of irbesartan on proteinuria and renal function in diabetics with established or overt diabetic nephropathy. **Material and Method.** Ours was a prospective, non-randomised 3-year follow-up study, using a multifactorial therapeutic approach based on irbesartan 600 mg daily. Demographic variables, anthropometric data, and biochemical parameters were comparatively analysed at the beginning and end of the study. Forty patients (75 % with type 2 diabetes) were included, average age 57.1 ± 10.0 years, 29 male (72.5 %). **Results.** Systolic blood pressure (157.6 ± 27.0 mmHg vs 130.1 ± 14.0 mmHg) and diastolic blood pressure (88.8 ± 10.0 mmHg vs 76.2 ± 8.0 mmHg) decreased significantly at the end of follow-up ($P < 0.001$). Serum creatinine increased by only 0.17 mg/dl, although this was a statistically significant difference ($P < 0.05$). Proteinuria markedly decreased from 2.64 ± 1.99 to 0.98 ± 1.18 ($P < 0.0001$), i.e. 59.2 %. Twenty-five percent of patients had normal albuminuria at the end of the follow-up period. Lipid profiles significantly improved. No patients withdrew from the study due to side effects, and serum potassium did not change significantly over the course of the study. Except for body mass index and glycated hemoglobin, all other therapeutic targets set out by American Diabetes Association recommendations improved significantly. **Conclusions.** The treatment of overt diabetic nephropathy with ultra-high doses of irbesartan was highly effective and safe in reducing proteinuria and slowing the progressive course to end-stage renal disease.

Key words: established diabetic nephropathy, irbesartan, ultra-high doses.

**ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП).
Часть 2. Почечно-заместительная терапия**

A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury. Part 2. Renal replacement therapy

*Achim Jörres, Stefan John, Andrew Lewington, Pieter M. ter Wee, Raymond Vanholder, Wim Van Biesen, James Tattersall, The ad-hoc working group of ERBP
Nephrol. Dial. Transplant. — 2013. doi: 10.1093/ndt/gft297. First published online: October 11, 2013*

Сроки начала почечной заместительной терапии (ПЗТ) при ОПП

Начинайте ПЗТ в случае возникновения угрожающих жизни изменений водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, которые не могут быть устранены консервативным лечением (не оценивается).

Всесторонне оценивайте клиническую картину, наличие состояний, которые могут быть модифицированы ПЗТ, динамику лабораторных тестов, а не только азот мочевины крови и уровень креатинина, при принятии решения о начале ПЗТ (не оцениваются).

Сосудистый доступ для почечной заместительной терапии при ОПП

Мы предлагаем начинать ПЗТ у пациентов с ОПП через безманжетный нетуннельный диализный, а не туннельный катетер (2D).

Мы предлагаем использовать (в нисходящем порядке предпочтения) правую яремную вену, бедренную вену, левую яремную вену или подключичную вену для постановки диализного катетера у пациентов с ОПП (не оценивается).

Мы предлагаем проводить постановку диализного катетера под ультразвуковым контролем (2A).

Мы рекомендуем проводить рентгенографию грудной клетки сразу после постановки диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену и перед первым его использованием (не оценено).

Мы предлагаем не применять местные антибиотики в месте входа катетера при использовании нетуннельного катетера у пациентов БИТ с ОПП, требующих ПЗТ (2C).

Мы предлагаем не использовать антибиотиковые «замки» для предотвращения катетер-ассоциированных инфекций при применении нетуннельных диализных катетеров при ОПП, требующей ПЗТ (2C).

Диализные мембраны для почечной заместительной терапии при ОПП

Мы рекомендуем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами для интермиттирующего гемодиализа (ИГД) и НПЗТ у пациентов с ОПП (1C).

Timing of renal replacement therapy in AKI

Initiate RRT when life-threatening changes in fluid, electrolyte and acid-base balance exist that cannot be managed by conservative treatment (not graded).

Consider the broader clinical context, the presence of conditions that can be modified with RRT, and trends of laboratory tests — rather than single blood urea nitrogen (BUN) and creatinine thresholds alone — when making the decision to start RRT (not graded).

Vascular access for renal replacement therapy in AKI

We suggest initiating RRT in patients with AKI via an uncuffed non-tunnelled dialysis catheter, rather than a tunnelled catheter (2D).

We suggest to use (in a descending order of preference) the right jugular vein, the femoral vein, the left jugular vein or the subclavian vein for insertion of a dialysis catheter in patients with AKI (not graded).

We suggest using ultrasound guidance for dialysis catheter insertion (2A).

We recommend obtaining a chest radiograph promptly after placement and before first use of an internal jugular or subclavian dialysis catheter (ungraded statement).

We suggest not using topical antibiotics over the skin insertion site of a non-tunnelled dialysis catheter in ICU patients with AKI requiring RRT (2C).

We suggest not using antibiotic locks for prevention of catheter-related infections of non-tunnelled dialysis catheters in AKI requiring RRT (2C).

Dialyzer membranes for renal replacement therapy in AKI

We recommend to use dialysers with a bio-compatible membrane for intermittent hemodialysis (IHD) and CRRT in patients with AKI (1C).

Modality of renal replacement therapy for patients with AKI

We recommend to use continuous and intermittent RRT as complementary therapies in AKI patients (1A). We suggest to use the RRT modality which is most ad-

Виды почечной заместительной терапии для пациентов с ОПП

Мы рекомендуем использовать непрерывную и интермиттирующую ПЗТ как дополнительную терапию у пациентов с ОПП (1A). Мы предлагаем использовать такой вид ПЗТ, который имеет наибольшие преимущества для каждого отдельного пациента в каждой конкретной клинической ситуации (не оценено).

Мы предлагаем использовать НПЗТ или продленный низкоэффективный диализ вместо высокоэффективного стандартного интермиттирующего диализа у гемодинамически нестабильных пациентов (не оценено).

В этой группе пациентов мы рекомендуем обратить особое внимание на процедуру подключения с тем, чтобы начать с низких потоков крови и диализата, также рассмотрев возможность использования диализата более низкой температуры (не оценено).

Мы предлагаем использовать скорее НПЗТ, продленный низкоэффективный диализ или перитонеальный диализ, нежели непрерывистую ПЗТ у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга или другими причинами увеличенного внутричерепного давления, а также генерализованного отека мозга (2D).

Доза почечно-заместительной терапии при ОПП

Мы не рекомендуем использовать Kt/V в качестве оценки диализной дозы при ОПП при проведении интермиттирующего или продленного диализа (1A).

Дозу необходимой НЗПТ следует определять перед началом каждой сессии НЗПТ как скорость фильтрации в мл/кг/ч, объем удаленной жидкости или их комбинации (не оценено). Мы предлагаем регулярно оценивать фактически выполненную дозу (1B).

Мы рекомендуем определить поток как 20–25 мл/кг/ч для постдилюции при НЗПТ при ОПП (1A). Эта доза увеличивается в случае использования предилюции.

Мы рекомендуем адаптировать назначение лекарств к дозе и режиму интенсивности диализа с учетом фармакокинетики и диализного клиренса препарата.

vantageous for each individual patient in each specific clinical situation (ungraded statement).

We suggest using CRRT or extended low-efficient dialysis rather than high-efficient standard intermittent RRT, for haemodynamically unstable patients (ungraded statement).

In this patient group, we recommend to pay special attention to the connection procedure, to start with low blood and dialysate flows, and to consider using cooler dialysate temperatures (ungraded statement).

We suggest using CRRT, extended low-efficient dialysis or peritoneal dialysis, rather than intermittent RRT, for AKI patients with acute brain injury or other causes of increased intracranial pressure or generalized brain oedema (2D).

Dose of renal replacement therapy in AKI

We do not recommend using Kt/V as a measure of dose of dialysis in AKI when using intermittent or extended RRT in AKI (1A).

The dose of CRRT to be delivered should be prescribed before starting each session of CRRT as mL/kg/h filtration rate, dialysis volume or a combination thereof (not graded). We suggest regular assessment of the actually delivered dose (1B).

We recommend delivering an effluent volume of 20–25 mL/kg/h for post-dilution CRRT in AKI (1A). This dose should be increased when pre-dilution is applied.

We recommend to adapt the administration of medication in terms of dosing and timing, to the intensity of dialysis, taking into account pharmacokinetics and dialytic clearance of the drug.

Перевод: проф. Д. Иванов, И.Л. Кучма, к.м.н. М.Д. Иванова
Часть 1 Руководства по ОПП была опубликована в 2012 году, ее перевод представлен в журнале «Почки», 2012, № 2 (архив номеров на сайте www.nephrology.kiev.ua)

Получено 25.02.14 ■

Європейське товариство ендокринології,
Європейське товариство інтенсивної терапії,
Європейська ниркова асоціація/Європейська
асоціація діалізу та трансплантації (2014)

European Society of Endocrinology, European
Society of Intensive Care Medicine, European
Renal Association European Dialysis and Transplant
Association (2014)

КЛІНІЧНА ПРАКТИЧНА НАСТАНОВА З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПОНАТРІЄМІЇ

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPONATRAEMIA

Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno
Allolio, Djillali Annane, Steve Ball, Daniel Bichet, Guy
Decaux, Wiebke Fenske, Ewout Hoorn, Carole Ichai,
Michael Joannidis, Alain Soupart, Robert Zietse,
Maria Haller, Sabine van der Veer, Wim Van Biesen,
Evi Nagler від імені групи з розробки керівництва з
принципів гіпонатріємії
[http://ndt.oxfordjournals.org/content/
early/2014/02/21/ndt.gfu040.full](http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/21/ndt.gfu040.full)

Goce Spasovski, Raymond Vanholder, Bruno
Allolio, Djillali Annane, Steve Ball, Daniel Bichet,
Guy Decaux, Wiebke Fenske, Ewout Hoorn, Carole
Ichai, Michael Joannidis, Alain Soupart, Robert
Zietse, Maria Haller, Sabine van der Veer, Wim Van
Biesen, Evi Nagler, on behalf of the Hyponatraemia
Guideline Development
[http://ndt.oxfordjournals.org/content/
early/2014/02/21/ndt.gfu040.fullGroup](http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2014/02/21/ndt.gfu040.fullGroup)

6. Діагностика гіпонатріємії

6.1. Класифікація гіпонатріємії

6.1.1. Визначення гіпонатріємії на основі ступеня
біохімічних порушень

6.1.1.1. Ми визначаємо м'яку гіпонатріємію
у разі концентрації натрію сироватки між 130 і
135 ммоль/л при вимірюванні методом іон-специ-
фічного електроду.

6.1.1.2. Ми визначаємо помірну гіпонатріє-
мію у разі концентрації натрію сироватки між 125 і
129 ммоль/л при вимірюванні методом іон-специ-
фічного електроду.

6.1.1.3. Ми визначаємо виражену гіпонатріємію у
разі концентрації натрію сироватки < 125 ммоль/л при
вимірюванні методом іон-специфічного електроду.

6.1.2. Визначення гіпонатріємії залежно від її три-
валості

6.1.2.1. Ми визначаємо гостру гіпонатріємію у
разі її задокументованого існування < 48 годин.

6.1.2.2. Ми визначаємо хронічну гіпонатріємію
у разі її задокументованого існування принаймні 48
годин.

6.1.2.3. Якщо гіпонатріємія не може бути класи-
фікована, ми вважаємо її хронічною, якщо немає
суперечливих клінічних або анамнестичних доказів
(табл. 8).

6.1.3. Визначення гіпонатріємії на основі симптомів

6.1.3.1. Ми визначаємо помірно виражену гіпо-
натріємію як будь-який ступінь біохімічної гіпона-

6. Diagnosis of hyponatraemia

6.1. Classification of hyponatraemia

6.1.1. Definition of hyponatraemia based on biochemi-
cal severity

6.1.1.1. We define 'mild' hyponatraemia as a bio-
chemical finding of a serum sodium concentration be-
tween 130 and 135 mmol/l as measured by ion-specific
electrode.

6.1.1.2. We define 'moderate' hyponatraemia as a
biochemical finding of a serum sodium concentration
between 125 and 129 mmol/l as measured by ionspecific
electrode.

6.1.1.3. We define 'profound' hyponatraemia as a
biochemical finding of a serum sodium concentration
<125 mmol/l as measured by ion-specific electrode.

6.1.2. Definition of hyponatraemia based on time of de-
velopment

6.1.2.1. We define 'acute' hyponatraemia as hypo-
natraemia that is documented to exist <48 h.

6.1.2.2. We define 'chronic' hyponatraemia as hypo-
natraemia that is documented to exist for at least 48 h.

6.1.2.3. If hyponatraemia cannot be classified, we
consider it being chronic, unless there is clinical or an-
amnestic evidence of the contrary (table 8).

6.1.3. Definition of hyponatraemia based on symptoms

6.1.3.1. We define 'moderately symptomatic' hypo-
natraemia as any biochemical degree of hyponatraemia
in the presence of moderately severe symptoms of hypo-
natraemia (Table 5).

Таблиця 8

Ліки і умови, пов'язані з гострою гіпонатріємією (< 48 год)
Післяопераційний період
Період після резекції передміхурової залози, після ендоскопічної резекції матки
Полідипсія
Фізичні вправи
Приєм тiazидних діуретиків
3,4-Methylenedioxymethamphetamine
Підготовка до колоноскопії
Внутрішньовенне введення циклофосфаміду
Приєм окситоцину
Нещодавнє призначення терапії десмопресином
Нещодавнє призначення терліпресину, вазопресину

тріємії за наявності її симптомів помірної тяжкості (табл. 5).

6.1.3.2. Ми визначаємо тяжку гіпонатріємію як будь-який ступінь біохімічної гіпонатріємії за наявності тяжких симптомів гіпонатріємії (табл. 5).

Тяжкість	Симптом
Помірна тяжка	Нудота без блювання
	Нестяма
	Головний біль
Тяжка	Блювота
	Кардіореспіраторний дистрес
	Аномальна і глибока сонливість
	Судоми
	Кома (шкала коми Глазго ≤ 8)

6.2. Підтвердження гіпотонічної і виключення негіпотонічної гіпонатріємії

6.2.1.1. Ми рекомендуємо виключати гіперглікемічну гіпонатріємію шляхом вимірювання концентрації глюкози в сироватці крові та корекції встановленої концентрації натрію сироватки до концентрації глюкози в сироватці, якщо остання збільшена (1D).

6.2.1.2. Гіпонатріємія з наявною осмоляльністю < 275 мосм/кг завжди відображає гіпотонічну гіпонатріємію (не оцінюється).

6.2.1.3. Приймайте як гіпотонічну гіпонатріємію без доказів причин негіпотонічної гіпонатріємії, поданих у табл. 10 (не оцінюються).

6.3. Які параметри слід використовувати для диференціації причин гіпотонічної гіпонатріємії?

6.3.1.1. Ми рекомендуємо в першу чергу визначати осмоляльність зразка сечі (1D).

6.3.1.2. Якщо осмоляльність сечі становить ≤ 100 мосм/кг, ми рекомендуємо вважати відносно зайве споживання води причиною гіпотонічної гіпонатріємії (1D).

Table 8

Drugs and conditions associated with acute hyponatraemia (<48 h).
Postoperative phase
Post-resection of the prostate, post-resection of endoscopic uterine surgery
Polydipsia
Exercise
Recent thiazides prescription
3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, XTC)
Colonoscopy preparation
Cyclophosphamide (i.v.)
Oxytocin
Recently started desmopressin therapy
Recently started terlipressin, vasopressin

6.1.3.2. We define ‘severely symptomatic’ hyponatraemia as any biochemical degree of hyponatraemia in the presence of severe symptoms of hyponatraemia (Table 5).

Severity	Symptom
Moderately severe	Nausea without vomiting
	Confusion
	Headache
Severe	Vomiting
	Cardiorespiratory distress
	Abnormal and deep somnolence
	Seizures
	Coma (Glasgow Coma Scale ≤ 8)

6.2. Confirming hypotonic and excluding non-hypotonic hyponatraemia

6.2.1.1. We recommend excluding hyperglycaemic hyponatraemia by measuring the serum glucose concentration and correcting the measured serum sodium concentration for the serum glucose concentration if the latter is increased (1D).

6.2.1.2. Hyponatraemia with a measured osmolality < 275 mOsm/kg always reflects hypotonic hyponatraemia (not graded).

6.2.1.3. Accept as ‘hypotonic hyponatraemia’ a hyponatraemia without evidence for causes of non-hypotonic hyponatraemia as listed in Table 10 (not graded).

6.3. Which parameters to be used for differentiating causes of hypotonic hyponatraemia?

6.3.1.1. We recommend interpreting urine osmolality of a spot urine sample as a first step (1D).

6.3.1.2. If urine osmolality is ≤ 100 mOsm/kg, we recommend accepting relative excess water intake as a cause of the hypotonic hyponatraemia (1D).

6.3.1.3. If urine osmolality is > 100 mOsm/kg, we recommend interpreting the urine sodium concentration

6.3.1.3. Якщо осмоляльність сечі становить > 100 мосм/кг, ми рекомендуємо оцінити концентрацію натрію зразка сечі, взятої одночасно зі зразком крові (1D).

6.3.1.4. Якщо концентрація натрію сечі ≤ 30 ммоль/л, ми пропонуємо вважати низький ефективний артеріальний об'єм причиною гіпотонічної гіпонатріємії (2D).

6.3.1.5. Якщо концентрація натрію сечі > 30 ммоль/л, ми пропонуємо оцінювати позаклітинний статус рідини та використання діуретиків для подальшого диференціювання ймовірних причин гіпонатріємії (2D).

6.3.1.6. Ми пропонуємо не визначати концентрацію вазопресину для підтвердження діагнозу СНАДГ (синдром неадекватної (секреції) антидіуретичного гормону) (2D).

7.1. Гіпонатріємія з тяжкими симптомами

7.1.1. Залучайте активну тактику незалежно від того, чи є гіпонатріємія гострою або хронічною

7.1.1.1. Ми рекомендуємо швидке внутрішньовенне вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин (1D).

7.1.1.2. Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 20 хв, повторюючи вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом наступних 20 хв (2D).

7.1.1.3. Ми пропонуємо повторювати терапевтичні рекомендації 7.1.1.1 і 7.1.1.2 двічі або до досягнення концентрації натрію в сироватці крові 5 ммоль/л (2D).

7.1.1.4. Надавайте допомогу пацієнтам із тяжкими симптомами гіпонатріємії в умовах, де поруч може бути забезпечений біохімічний і клінічний моніторинг (не оцінюється).

7.1.2. Забезпечуйте спостереження у разі поліпшення симптоматики після збільшення концентрації натрію в сироватці крові до 5 ммоль/л протягом першої години незалежно від того, чи є гіпонатріємія гострою або хронічною.

7.1.2.1. Ми рекомендуємо зупинити вливання гіпертонічного розчину (1D).

7.1.2.2. Ми рекомендуємо тримати внутрішньовенний доступ відкритим, вливаючи найменше можливий об'єм 0,9% розчину натрію хлориду, доки причинно-специфічне лікування буде призначене (1D).

7.1.2.3. Ми рекомендуємо почати діагностичне лікування, якщо воно доступне, маючи за мету принаймні стабілізувати концентрацію натрію (1D).

7.1.2.4. Ми рекомендуємо обмежити збільшення концентрації натрію в сироватці крові в цілому до 10 ммоль/л протягом перших 24 год і додаткових 8 ммоль/л протягом кожних наступних 24 годин, доки концентрація сироваткового натрію досягне 130 ммоль/л (1D).

7.1.2.5. Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 6 і 12 год і потім

on a spot urine sample taken simultaneously with a blood sample (1D).

6.3.1.4. If urine sodium concentration is ≤ 30 mmol/l, we suggest accepting low effective arterial volume as a cause of the hypotonic hyponatraemia (2D).

6.3.1.5. If urine sodium concentration is >30 mmol/l, we suggest assessing extracellular fluid status and use of diuretics to further differentiate likely causes of hyponatraemia (2D).

6.3.1.6. We suggest against measuring vasopressin for confirming the diagnosis of SIADH (2D).

7.1. Hyponatraemia with severe symptoms

7.1.1. First-hour management, regardless of whether hyponatraemia is acute or chronic

7.1.1.1. We recommend prompt i.v. infusion of 150 ml 3% hypertonic over 20 min (1D).

7.1.1.2. We suggest checking the serum sodium concentration after 20 min while repeating an infusion of 150 ml 3% hypertonic saline for the next 20 min (2D).

7.1.1.3. We suggest repeating therapeutic recommendations 7.1.1.1 and 7.1.1.2 twice or until a target of 5 mmol/l increase in serum sodium concentration is achieved (2D).

7.1.1.4. Manage patients with severely symptomatic hyponatraemia in an environment where close biochemical and clinical monitoring can be provided (not graded).

7.1.2. Follow-up management in case of improvement of symptoms after a 5 mmol/l increase in serum sodium concentration in the first hour, regardless of whether hyponatraemia is acute or chronic

7.1.2.1. We recommend stopping the infusion of hypertonic saline (1D).

7.1.2.2. We recommend keeping the i.v. line open by infusing the smallest feasible volume of 0.9% saline until cause-specific treatment is started (1D).

7.1.2.3. We recommend starting a diagnosis-specific treatment if available, aiming at least to stabilise sodium concentration (1D).

7.1.2.4. We recommend limiting the increase in serum sodium concentration to a total of 10 mmol/l during the first 24 h and an additional 8 mmol/l during every 24 h thereafter until the serum sodium concentration reaches 130 mmol/l (1D).

7.1.2.5. We suggest checking the serum sodium concentration after 6 and 12 h and daily afterwards until the serum sodium concentration has stabilised under stable treatment (2D).

7.1.3. Follow-up management in case of no improvement of symptoms after a 5 mmol/l increase in serum sodium concentration in the first hour, regardless of whether hyponatraemia is acute or chronic

7.1.3.1. We recommend continuing an i.v. infusion of 3% hypertonic saline or equivalent aiming for an additional 1 mmol/l per h increase in serum sodium concentration (1D).

щодня, поки концентрація натрію сироватки не стабілізується при постійному лікуванні (2D).

7.1.3. Наступні заходи ведення у разі відсутності поліпшення симптомів після збільшення концентрації натрію в сироватці крові до 5 ммоль/л протягом першої години незалежно від того, чи є гіпонатріємія гострою або хронічною

7.1.3.1. Ми рекомендуємо продовжувати внутрішньовенне введення 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту, маючи за мету додаткове збільшення концентрації сироваткового натрію на 1 ммоль/л на годину (1D).

7.1.3.2. Ми рекомендуємо припинення інфузії 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту, коли симптоматика поліпшиться, концентрація сироваткового натрію досягне об'єму 10 ммоль/л або концентрація сироваткового натрію стане 130 ммоль/л, що настає раніше (1D).

7.1.3.3. Ми рекомендуємо додаткові діагностичні заходи для пошуку інших причин симптомів, не пов'язаних із гіпонатріємією (1D).

7.1.3.4. Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові кожні 4 год весь час протягом внутрішньовенної інфузії 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту (2D).

7.2. Гіпонатріємія з помірно вираженими симптомами

7.2.1.1. Ми рекомендуємо почати негайну діагностичну оцінку (1D).

7.2.1.2. Припиніть, якщо це можливо, прийом ліків та дію інших факторів, що можуть спричиняти або провокувати гіпонатріємію (не оцінюється).

7.2.1.3. Ми рекомендуємо призначення причинно-обгрунтованого лікування (1D).

7.2.1.4. Ми пропонуємо негайне однократне внутрішньовенне введення 150 мл 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту протягом 20 хв (2D).

7.2.1.5. Ми пропонуємо досягнути збільшення концентрації сироваткового натрію на 5 ммоль/л на 24 години (2D).

7.2.1.6. Ми пропонуємо обмежувати збільшення концентрації натрію в сироватці крові до 10 ммоль/л в перші 24 год і 8 ммоль/л протягом кожних 24 год після цього, поки концентрація сироваткового натрію 130 ммоль/л не буде досягнута (2D).

7.2.1.7. Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 1, 6 і 12 год (2D).

7.2.1.8. Ми пропонуємо проводити додаткову діагностику з пошуком інших причин симптомів, якщо симптоматика не покращується зі збільшенням концентрації натрію в сироватці (2D).

7.2.1.9. Ми пропонуємо розглянути ведення пацієнта з тяжкою симптоматикою гіпонатріємії, якщо концентрація натрію сироватки і надалі зменшується, незважаючи на лікування відповідно до основного діагнозу (2D).

7.1.3.2. We recommend stopping the infusion of 3% hypertonic saline or equivalent when the symptoms improve, the serum sodium concentration increases 10 mmol/l in total or the serum sodium concentration reaches 130 mmol/l, whichever occurs first (1D).

7.1.3.3. We recommend additional diagnostic exploration for other causes of the symptoms than hyponatraemia (1D).

7.1.3.4. We suggest checking the serum sodium concentration every 4 h as long as an i.v. infusion of 3% hypertonic saline or equivalent is continued (2D).

7.2. Hyponatraemia with moderately severe symptoms

7.2.1.1. We recommend starting prompt diagnostic assessment (1D).

7.2.1.2. Stop, if possible, medications and other factors that can contribute to or provoke hyponatraemia (not graded).

7.2.1.3. We recommend cause-specific treatment (1D).

7.2.1.4. We suggest immediate treatment with a single i.v. infusion of 150 ml 3% hypertonic saline or equivalent over 20 min (2D).

7.2.1.5. We suggest aiming for a 5 mmol/l per 24-h increase in serum sodium concentration (2D).

7.2.1.6. We suggest limiting the increase in serum sodium concentration to 10 mmol/l in the first 24 h and 8 mmol/l during every 24 h thereafter, until a serum sodium concentration of 130 mmol/l is reached (2D).

7.2.1.7. We suggest checking the serum sodium concentration after 1, 6 and 12 h (2D).

7.2.1.8. We suggest additional diagnostic exploration for other causes of the symptoms if the symptoms do not improve with an increase in serum sodium concentration (2D).

7.2.1.9. We suggest considering to manage the patient as in severely symptomatic hyponatraemia if the serum sodium concentration further decreases despite treating the underlying diagnosis (2D).

7.3. Acute hyponatraemia without severe or moderately severe symptoms

7.3.1.1. Make sure that the serum sodium concentration has been measured using the same technique used for the previous measurement and that no administrative errors in sample handling have occurred (not graded).

7.3.1.2. If possible, stop fluids, medications and other factors that can contribute to or provoke hyponatraemia (not graded).

7.3.1.3. We recommend starting prompt diagnostic assessment (1D).

7.3.1.4. We recommend cause-specific treatment (1D).

7.3.1.5. If the acute decrease in serum sodium concentration exceeds 10 mmol/l, we suggest a single i.v. infusion of 150 ml 3% hypertonic saline or equivalent over 20 min (2D).

7.3. Гостра гіпонатріємія без тяжких симптомів або з симптомами середньої тяжкості

7.3.1.1. Переконайтеся, що концентрація натрію сироватки була визначена за цим же методом, що й попереднього разу, і що жодних помилок із пробами не допущено (не оцінюється).

7.3.1.2. Якщо можливо, припиніть введення рідини, ліків та інших факторів, що можуть сприяти або спровокувати гіпонатріємію (не вважаються).

7.3.1.3. Ми рекомендуємо почати швидку діагностичну оцінку (1D).

7.3.1.4. Ми рекомендуємо причинно-обґрунтоване лікування (1D).

7.3.1.5. Якщо гостре зниження концентрації натрію в сироватці крові перевищує 10 ммоль/л, ми пропонуємо одноразову внутрішньовенну інфузію 150 мл 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту протягом 20 хв (2D).

7.3.1.6. Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 4 год, використовуючи цю ж техніку, що використовувалась для попереднього вимірювання (2D).

7.4. Хронічна гіпонатріємія без тяжких симптомів або з симптомами середньої тяжкості

7.4.1. Загальне ведення

7.4.1.1. Припиніть несуттєві призначення рідин, ліків та вплив інших факторів, що можуть сприяти або провокують гіпонатріємію (не оцінюється).

7.4.1.2. Ми рекомендуємо причинно-обґрунтоване лікування (1D).

7.4.1.3. При легкій гіпонатріємії ми виступаємо проти лікування, що має єдиною метою збільшення концентрації натрію в сироватці крові (2C).

7.4.1.4. При помірній або вираженій гіпонатріємії ми рекомендуємо уникати збільшення концентрації сироватки натрію > 10 ммоль/л протягом перших 24 год і > 8 ммоль/л протягом кожних 24 годин після цього (1D).

7.4.1.5. При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо визначати сироваткову концентрацію натрію кожні 6 годин, доки концентрація його не стабілізується на тлі постійного лікування (2D).

7.4.1.6. У разі неможливості скорегувати гіпонатріємію перегляньте алгоритм діагностики і використайте консультації експертів (не оцінюється).

7.4.2. Пацієнти із зайвою позаклітинною рідиною

7.4.2.1. Ми не рекомендуємо лікування з єдиною метою збільшення концентрації сироватки натрію при легкій або помірній гіпонатріємії (1C).

7.4.2.2. Ми пропонуємо обмеження рідини, щоб запобігти подальшому перевантаженню рідиною (2D).

7.4.2.3. Ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

7.4.2.4. Ми не рекомендуємо демеклоциклін (1D).

7.3.1.6. We suggest checking the serum sodium concentration after 4 h, using the same technique as used for the previous measurement (2D).

7.4. Chronic hyponatraemia without severe or moderately severe symptoms

7.4.1. General management

7.4.1.1. Stop non-essential fluids, medications and other factors that can contribute to or provoke hyponatraemia (not graded).

7.4.1.2. We recommend cause-specific treatment (1D).

7.4.1.3. In mild hyponatraemia, we suggest against treatment with the sole aim of increasing the serum sodium concentration (2C).

7.4.1.4. In moderate or profound hyponatraemia, we recommend avoiding an increase in serum sodium concentration of > 10 mmol/l during the first 24 h and > 8 mmol/l during every 24 h thereafter (1D).

7.4.1.5. In moderate or profound hyponatraemia, we suggest checking the serum sodium concentration every 6 h until the serum sodium concentration has stabilised under stable treatment (2D).

7.4.1.6. In case of unresolved hyponatraemia, reconsider the diagnostic algorithm and ask for expert advice (not graded).

7.4.2. Patients with expanded extracellular fluid

7.4.2.1. We recommend against a treatment with the sole aim of increasing the serum sodium concentration in mild or moderate hyponatraemia (1C).

7.4.2.2. We suggest fluid restriction to prevent further fluid overload (2D).

7.4.2.3. We recommend against vasopressin receptor antagonists (1C).

7.4.2.4. We recommend against demeclocycline (1D).

7.4.3. Patients with SIAD

7.4.3.1. In moderate or profound hyponatraemia, we suggest restricting fluid intake as first-line treatment (2D).

7.4.3.2. In moderate or profound hyponatraemia, we suggest the following can be considered equal second-line treatments: increasing solute intake with 0.25–0.50 g/kg per day of urea or a combination of low-dose loop diuretics and oral sodium chloride (2D).

7.4.3.3. In moderate or profound hyponatraemia, we recommend against lithium or demeclocycline (1D).

7.4.3.4. In moderate hyponatraemia, we do not recommend vasopressin receptor antagonists (1C).

7.4.3.5. In profound hyponatraemia, we recommend against vasopressin receptor antagonists (1C).

7.4.4. Patients with reduced circulating volume

7.4.4.1. We recommend restoring extracellular volume with i.v. infusion of 0.9% saline or a balanced crystalloid solution at 0.5–1.0 ml/kg per h (1B).

7.4.4.2. Manage patients with haemodynamic instability in an environment where close biochemical and clinical monitoring can be provided (not graded).

7.4.3. *Пацієнти зі СНАД (синдром неадекватного антидіуретичного гормону)*

7.4.3.1. При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо обмеження споживання рідини як першу лінію терапії (2D).

7.4.3.2. При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо наступне, що можна вважати таким, що дорівнює лікуванню другого ряду вибору: збільшення споживання розчиненої сечовини 0,25–0,50 г/кг на добу або її комбінації з низькими дозами петльових діуретиків і хлориду натрію (2D).

7.4.3.3. При помірній або вираженій гіпонатріємії ми не рекомендуємо літій або демеклоциклін (1D).

7.4.3.4. При помірній гіпонатріємії ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

7.4.3.5. При вираженій гіпонатріємії ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

7.4.4. *Пацієнти зі зниженням об'єму циркулюючої крові*

7.4.4.1. Ми рекомендуємо відновлення позаклітинного об'єму за допомогою внутрішньовенного введення 0,9% фізіологічного розчину або збалансованого розчину кристалоїду із розрахунку 0,5–1,0 мл/кг на годину (1b).

7.4.4.2. Лікуйте пацієнтів з нестабільною гемодинамікою в умовах, де може бути забезпечений біохімічний і клінічний моніторинг (не оцінюється).

7.4.4.3. У разі нестабільної гемодинаміки необхідність швидкої інфузійної терапії усуває ризик надмірно швидкого росту концентрації натрію в сироватці крові (не оцінюється).

7.5. Що робити, якщо гіпонатріємія коригується занадто швидко?

7.5.1.1. Ми рекомендуємо оперативне втручання для повторного зниження концентрації сироваткового натрію, якщо він збільшується > 10 ммоль/л протягом перших 24 год або > 8 ммоль/л за будь-які наступні 24 години (1D).

7.5.1.2. Ми рекомендуємо припинення наступного активного лікування (1D).

7.5.1.3. Ми рекомендуємо проконсультуватися з експертом, щоб обговорити, якщо це доцільно, початок вливання 10 мл/кг маси тіла безелектролітного розчину води (наприклад, розчинів глюкози) протягом 1 год під строгим моніторингом сечі і балансу рідини (1D).

7.5.1.4. Ми рекомендуємо проконсультуватися з експертом, щоб обговорити, якщо це доречно, додавання внутрішньовенно десмопресину 2 мкг, беручи до уваги, що це не повинно повторюватись частіше ніж кожні 8 год (1D).

7.4.4.3. In case of haemodynamic instability, the need for rapid fluid resuscitation overrides the risk of an overly rapid increase in serum sodium concentration (not graded).

7.5. What to do if hyponatraemia is corrected too rapidly?

7.5.1.1. We recommend prompt intervention for lowering the serum sodium concentration if it increases > 10 mmol/l during the first 24 h or > 8 mmol/l in any 24 h thereafter (1D).

7.5.1.2. We recommend discontinuing the ongoing active treatment (1D).

7.5.1.3. We recommend consulting an expert to discuss if it is appropriate to start an infusion of 10 ml/kg body weight of electrolyte-free water (e.g. glucose solutions) over 1 h under strict monitoring of urine output and fluid balance (1D).

7.5.1.4. We recommend consulting an expert to discuss if it is appropriate to add i.v. desmopressin 2 µg, with the understanding that this should not be repeated more frequently than every 8 h (1D).

Переклад: проф. Д. Іванов; редакція:

академік НМАН України проф. Л. Пиріг, к.м.н. М. Іванова ■

НАСТАНОВИ З ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА

GUIDELINE FOR THE LABORATORY DIAGNOSIS OF FUNCTIONAL IRON DEFICIENCY

Thomas D.W., Hinchliffe R.F., Briggs C., Macdougall I.C., Littlewood T., Cavill I., British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency // Br. J. Haematol. — 2013 Jun. — 161(5). — 639-48 (76 references) PubMed

Основні рекомендації

Визначення для якості доказів (A–C) і сили рекомендації (сильні (клас 1), слабкі (клас 2)) наведені в кінці поля «Основні рекомендації».

Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза або залізодефіцитного еритропоезу Змінні червоних клітин

— Значення середнього об'єму клітин (MCV) і середнього вмісту гемоглобіну в клітині (MCH) є корисними в установленні діагнозу й оцінці тенденцій протягом тижнів або місяців. Вони не використовуються в оцінці швидких змін вмісту заліза на тлі терапії еритропоез-стимулюючими агентами (ЕСА) (1В).

— Відсоток гіпохромних еритроцитів (%HRC) є найкращою змінною для ідентифікації функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) і, отже, має найбільший рівень доказів. Уміст гемоглобіну ретикулоцитів (CHr) є наступним найбільш вагомим показником. Обидва тести мають обмеження з точки зору стабільності зразка або доступності обладнання. Інші параметри можуть також використовуватись, але немає жодних доказів того, що вони кращі, і взагалі менше доказів для нових параметрів еритроцитів і ретикулоцитів (1В).

— Значення CHr < 29 пг передують ФДЗ у пацієнтів, які отримують терапію ЕСА. Значення ретикулоцит-гемоглобінового еквіваленту (Ret-He) < 25 пг наводить на думку про класичний дефіцит заліза, а також передують ФДЗ у тих, хто отримує ЕСА-терапію (1В). Значення Ret-He < 30,6 пг, напевно, мають найкращу прогностичну цінність для ймовірної відповіді на внутрішньовенне лікування препаратами заліза при хронічному захворюванні нирок (ХХН) у пацієнтів на гемодіалізі (1В).

— Вимірювання концентрації цинку протопорфірину забезпечує чутливий індекс ФДЗ і може бути використане як альтернатива показникам гіпохро-

Major Recommendations

Definitions for the quality of the evidence (A–C) and strength of recommendation (strong (grade 1), weak (grade 2)) are given at the end of the «Major Recommendations» field.

Variables for the Assessment of Functional Iron Deficiency or Iron-Restricted Erythropoiesis Red Cell Variables

— Mean cell volume (MCV) and mean cell haemoglobin (MCH) values are useful at diagnosis and in assessing trends over periods of weeks or months. They have no use in assessing acute changes in iron availability secondary to therapy with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) (1B).

— The percentage of hypochromic red cells (%HRC) is the best-established variable for the identification of functional iron deficiency (FID) and thus has the greatest level of evidence. Reticulocyte haemoglobin content (CHr) is the next most established option. Both tests have limitations in terms of sample stability or equipment availability. Other parameters may be as good but there is no evidence that they are any better, and generally there is less.

— A CHr value < 29 pg predicts FID in patients receiving ESA therapy. A reticulocyte haemoglobin equivalent (Ret-He) value < 25 pg is suggestive of classical iron deficiency and also predicts FID in those receiving ESA therapy (1B). A Ret-He value < 30.6 pg appears to have the best predictive value for likelihood of response to intravenous iron therapy in chronic kidney disease (CKD) patients on haemodialysis (1B).

— The measurement of red cell zinc protoporphyrin concentration provides a sensitive index of FID and may be used as an alternative to indices of red blood cell (RBC) hypochromia or reticulocyte haemoglobin content, although it is less sensitive than these to acute changes in iron availability. If used in the assessment of FID in CKD patients it is essential that measurements be

мії еритроцитів або вмісту гемоглобіну ретикулоцитів, хоча і є менш чутливим в оцінці швидких змін наявності заліза. При їх використанні в оцінці ФДЗ у пацієнтів із ХХН важливо, щоб вимірювання були зроблені на промитих клітинах із використанням відповідного контролю (1B).

Оцінка запасів заліза

Цитологічна оцінка запасів заліза

— Дослідження кісткового мозку з єдиною метою оцінки запасів заліза рідко є виправданим. Це може бути корисно, якщо є занепокоєння, що високе значення феритину сироватки (> 1200 мкг/л) не є істинним відображенням пулу зберігання заліза кісткового мозку (1B).

Феритин у сироватці

— Визначення феритину в сироватці має важливе значення в оцінці та веденні пацієнтів з усіма формами залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ), включаючи ФДЗ. Значення < 12 мкг/л вказують на відсутні запаси заліза (1A). Значення понад 1200 мкг/л у пацієнтів із ХХН не виключає можливості ФДЗ, і деякі такі пацієнти можуть відповідати на внутрішньовенне введення заліза. Жодних рекомендацій щодо межі високої концентрації феритину сироватки, за якої небезпечно проводити внутрішньовенну терапію препаратами заліза, немає. Концентрація феритину в сироватці < 100 мкг/л у пацієнтів у додіалізі або < 200 мкг/л у хронічних гемодіалітичних хворих пов'язана з високою ймовірністю дефіциту заліза і потенційно доброю відповіддю на внутрішньовенне призначення заліза (1A). При значеннях понад запропоновану вище межу не слід використовувати терапію залізом. Значення феритину сироватки > 1200 мкг/л слід використовувати для встановлення потенційного перевантаження залізом (1B).

— Концентрація феритину в сироватці не використовується для прогнозування відповіді на терапію ЕСА при анемії на тлі раку (1A).

Розчинний рецептор трансферину

— Визначення розчинного рецептора трансферину (sTfR) є відносно дорогим, не набуло широкої практики і в даний час не підлягає зовнішній оцінці якості у Великобританії. Міжнародний стандарт може поліпшити стандартизацію аналізу. Лікування ниркової анемії ЕСА, які збільшують sTfR, є ускладнюючим фактором. Аналіз може відігравати певну роль, окремо або у поєднанні з аналізом феритину, якщо автоматизоване визначення %HRC, CHr або RET-He недоступне (1B).

Сироваткове залізо, загальний об'єм залізо зв'язувальної (TIBC) здатності сироватки крові і відсоток насиченості (%Sat) трансферину

— Сам по собі відсоток насичення трансферину не рекомендується як предиктор реакції на вну-

made on washed cells, with the use of appropriate reference limits (1B).

Assessment of Iron Stores

Cytological Assessment of Iron Stores

— Bone marrow examination for the sole purpose of assessing iron stores is rarely justifiable. It may be helpful if there are concerns that a high serum ferritin value (> 1200 $\mu\text{g/l}$) is not a true reflection of the bone marrow iron storage pool (1B).

Serum Ferritin

— The serum ferritin assay is essential in the assessment and management of patients with all forms of iron-restricted erythropoiesis (IRE) including FID. Values < 12 $\mu\text{g/l}$ indicate absent iron stores (1A). Values as high as 1200 $\mu\text{g/l}$ in CKD patients do not exclude the possibility of FID and some such patients may respond to intravenous iron therapy. No recommendation as to the highest serum ferritin concentration beyond which it is unsafe to give a trial of intravenous iron therapy can be given. A serum ferritin concentration < 100 $\mu\text{g/l}$ in nondialysed patients or < 200 $\mu\text{g/l}$ in chronic haemodialysis patients is associated with a high likelihood of iron deficiency and a potentially good response to intravenous iron therapy (1A). Values above the suggested cut-offs given above should therefore not be used to guide iron therapy. Serum ferritin values > 1200 $\mu\text{g/l}$ should be used to ascertain whether investigation of potential iron overload should be undertaken (1B).

— The serum ferritin concentration is not useful in predicting ESA responsiveness in cancer-related anaemia (1A).

Soluble Transferrin Receptor

— The soluble transferrin receptor (sTfR) assay is relatively expensive, not widely available, and is not currently subject to external quality assessment (EQA) in the UK. An International Standard may improve assay standardization. The treatment of renal anaemia with ESAs, which increase sTfR, is a complicating factor. The assay may have a role, either alone or in combination with the ferritin assay, if automated measures such as %HRC, CHr or Ret-He are unavailable (1B).

Serum Iron, Total Iron-Binding Capacity (TIBC) and %Saturation (%Sat)

— In isolation the percentage saturation of transferrin is not recommended as a predictor of responsiveness to intravenous iron therapy in patients with CKD. It may be used to monitor response to ESA and/or iron therapy in CKD. It may be used to monitor response to ESA and/or iron in CKD. When used with either the serum ferritin concentration or measurement such as %HRC and CHr it may be useful in the diagnosis of FID (1A).

Erythropoietin

— The measurement of serum erythropoietin concentration in the setting of anaemia has limited value in the diagnosis of FID (1A).

трішньовенну терапію залізом у пацієнтів із ХХН. Він може бути використаний для моніторингу відповіді на ЕСА та/або терапію препаратами заліза при ХХН. Для діагностики ФДЗ може бути корисним його застосування з одночасним визначенням концентрації сироваткового феритину або вимірювання, наприклад, %HRC і CHr (1A).

Еритропоетин

— Вимірювання концентрації еритропоетину в сироватці у визначенні анемії має обмежену цінність у діагностиці ФДЗ (1A).

Гепцидин

— Користь вимірювання гепцидину як діагностичного інструменту на даний час є невизначеною і залишається предметом подальшого дослідження.

Hepcidin

— The utility of hepcidin measurement as a diagnostic tool is currently uncertain and for the time being this technique remains a research investigation.

Переклад: проф. Д. Іванов, к.м.н. М. Іванова
Отримано ■



ПРЕИМУЩЕСТВА УЧАСТИЯ В ОН-ЛАЙН ТЕСТИРОВАНИИ:

● В настоящее время на сайте Ассоциации доступны к прохождению более 160 симпозиумов для врачей разных специальностей. С печатной версией новых симпозиумов и тестовых заданий можно ознакомиться в периодических изданиях, выпускаемых при поддержке АМО Украины, по мере их планового выхода в печать. Выполнить тестовые задания и получить сертификаты участника симпозиума можно он-лайн на сайте www.mif-ua.com.

● Результаты прохождения теста член Ассоциации узнаёт сразу же по окончании тестирования.

● Сразу же после прохождения тестирования член Ассоциации получает возможность распечатать на принтере сертификат участника симпозиума, который при аттестации так же подложит зачитанию, как и сертификат с «мокрой» печатью и подписью, поскольку имеет оригинальный номер, соответствующий номеру в реестре участников симпозиума, который, согласно письму МЗ Украины № 08.01-51/1250 от 24.06.2010, 5 лет хранится в архиве вуза, проводящего симпозиум.

● В случае необходимости член Ассоциации может заказать и получить в течение двух недель сертификат участника симпозиума с «мокрой» печатью.

СПИСОК СИМПОЗИУМОВ по рубрике «НЕФРОЛОГИЯ» на сайте www.mif-ua.com

№ симпозиума	Тема симпозиума
174	Гіпонатріємія в нефрологічній практиці
173	Нирково-замісна терапія при гострому ураженні нирок (ГУН)
172	Інфекції сечових шляхів
166	Засновані на доказах рекомендації 2014 року з лікування високого артеріального тиску в дорослих осіб
165	Діабетична хвороба нирок у світі настанов ADA, 2014
164	Дисліпідемія при ХХН
154	Мочекаменна болезнь
151	Європейські (ESH/ESC) клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії — 2013
146	Пацієнти з порушеннями обміну натрію в практиці нефролога
141	Інфекції сечових шляхів: лікування пієлонефриту
140	Інфекції сечових шляхів: лікування гострого циститу
139	Інфекції сечових шляхів: діагностика
132	Тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія
131	Хронічна хвороба нирок
130	Острое повреждение почек
122	Уратна нефропатія та основні підходи до її лікування
118	Гостре ураження нирок, стеноз ниркових артерій
117	Минеральный обмен при хронической болезни почек
116	Нирки і цукровий діабет 2-го типу
115	Инфекции мочевой системы (Часть 2)
114	Инфекции мочевой системы (Часть 1)
111	Хроническое повреждение/заболевание почек
104	Диабетическая нефропатия
103	Терапевтична тактика у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та супутньою артеріальною гіпертензією
102	Анемія у практиці нефролога
101	Анемія та артеріальна гіпертензія при хронічному захворюванні нирок у дітей
98	Диагностика и лечение гломерулонефрита в детском возрасте
97	Острая почечная недостаточность
96	Фосфорно-кальциевый обмен при хронической болезни почек
73	Инфекции мочевой системы у детей. Пиелонефрит. Диагностические подходы и лечебная тактика на уровне первичной медико-санитарной помощи
65	Острый постинфекционный гломерулонефрит
64	Артериальная гипертензия
45	Изолированный мочевой синдром у детей и тактика врача в условиях поликлиники
34	Инфекции мочевой системы и беременность



РЕКВИЗИТЫ

ДЛЯ ПЕРЕЧИСЛЕНИЯ ЧЛЕНСКИХ ВЗНОСОВ В АМО УКРАИНЫ
Оплату можно произвести, используя любую платежную систему или кассу любого банка.

Поточний рахунок — 26000210152047.

ЄДРПОУ — 36695026.

Одержувач платежу — Асоціація «Медична освіта України».

Код установи банку (МФО) — 320984.

Найменування установи банку — АТ «ПроКредит Банк», м. Київ.

Призначення платежу — членський внесок на 2014 р. *, прізвище, ім'я, по батькові (укажіть повністю Ваши фамилию, имя, отчество).

Адреса — укажіть Ваш повний адрес.

Сума — укажіть суму вступительного и членского взноса.

* Просьба не менять формулировку в графе «Призначення платежу». Платежи с другой формулировкой будут возвращены. При оплате вступительного взноса формулировка не меняется.

КОНТАКТЫ:

Асоціація медичного образования України

83030, г. Донецк, а/я 1347,

Тел.: (098) 076-15-89,

e-mail: AMO.Ukraine@gmail.com

www.mif-ua.com

Моксогама®

моксонідин 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг



ПОДВІЙНИЙ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ¹⁻³

- ♥ Зниження рівня артеріального тиску та інсулінорезистентності¹⁻⁴
- ♥ Безпечність при тривалому застосуванні³⁻⁷
- ♥ Варіабельність та зручність дозування⁸



**ЗРУЧНА
ДОЗА 0,3 мг**

Склад: 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг.

Показання: артеріальна гіпертензія.

Побічні ефекти

Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія.

З боку органів зору та лабіринту: дзвін у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шиї.

Психічні порушення: безсоння; знервованість.

Загальні порушення: астенія; набряк.

1. Kaan E.C., Frohly P., Tulp M., SchKler S.G., Ziegler D. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism // Cardiovasc. Risk Fact. 1995; 5 (Suppl. 1): 19-27.

2. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives // J. Hypertens. 1999; 17 (Suppl. 3): S29-S35.

3. Prichard B.N.C. Clinical experience with moxonidine // Van Zwieten P.A., Hamilton C.A., Julius S., Prichard B.N.C. (eds). The 11-imidazoline Receptor Agonist Moxonidine: A New Antihypertensive. 2nd ed. Royal Soc Medicine Press Ltd, London, UK, 1996; 49-77.

4. Busquet P., Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors. A review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection // Drugs 1999; 58: 799-812.

5. Busquet P. Imidazoline receptors from basic concept to recent developments // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 26 (Suppl. 2): S1-S6.

6. Van Zwieten P. Central imidazoline (11) receptors as targets of centrally acting antihypertensives. Moxonidine and rilmenidine // J. Hypertens. 1997; 15:117-25.

7. Van Zwieten P., Peters L. Central 11-imidazoline receptors as a target of centrally acting antihypertensive drugs. Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999; 881:420-9.

8. Інструкція до застосування медичного препарату Моксогама®

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

МОКСОНИДИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Хорошо известно, что заболевания почек патогенетически тесно связаны с эссенциальной или вторичной артериальной гипертензией (АГ), и наоборот, при прогрессировании заболеваний почек практически всегда возникает трудно корригируемая гипертензия. Поэтому при ведении пациентов с АГ при хронической болезни почек (ХБП) необходима комплексная этиотропная и патогенетическая терапия.

Обязательным условием в лечении пациентов с ХБП является полная стабилизация и контроль системного артериального давления (АД), так как негативное влияние повышенного АД на функциональное состояние почек в разы превышает любой позитивный эффект от узконаправленной терапии почечной патологии. Согласно современным руководствам при ХБП целевыми являются значения АД меньше 140/90 мм рт.ст., а при наличии альбуминурии или сопутствующего сахарного диабета — < 130/80 мм рт.ст. В терапии ХБП постоянный контроль уровня АД является основой, игнорирование или недооценка первостепенной важности которой обуславливает тщетность всех других терапевтических методов. А главной целью антигипертензивной терапии на начальных этапах лечения любого патогенетически связанного с АГ заболевания является не допустить, чтобы функциональные нарушения приобрели устойчивый морфологический субстрат, тем самым стали терапевтически малоконтролируемыми. В случае патологии почек таким субстратом выступает артериолосклеротический нефросклероз.

В рамках данной обзорной статьи мы хотим уделить внимание именно антигипертензивному компоненту терапии пациентов с ХБП и посвятить ее рассмотрению группы лекарственных средств (ЛС), обладающих, пожалуй, наиболее глубоким этиотропным действием в контексте терапии АГ. Речь идет о группе ЛС центрального действия, таких как агонисты центральных α_1 -адренорецепторов и I_1 -имидазолиновых рецепторов.

Уникальность препаратов этих групп состоит в том, что они воздействуют на самое главное, первичное звено патогенетической цепи. Гиперактивность симпатической нервной системы

является основной причиной развития и прогрессирования АГ. Центром ее регуляции, как известно, выступает продолговатый мозг. Точкой взаимодействия данных антигипертензивных ЛС являются рецепторы нейронов ядер одиночного пути (агонисты α_1 -адренорецепторов) и вентролатеральных ядер продолговатого мозга (агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов). Эфферентная импульсация из этих центров приводит к снижению сосудистого тонуса и, как следствие, к снижению общего сосудистого сопротивления, сердечного выброса, уменьшению частоты сердечных сокращений. В норме это происходит в ответ на афферентные сигналы от баро- и хеморецепторов артерий крупного калибра.

Воздействие препаратов на описанные центры продолговатого мозга состоит в снижении тонических эффектов симпатической нервной системы, повышении активности блуждающего нерва (вентролатеральные ядра, будучи связанными вставочными нейронами с ядрами одиночного пути, связаны также и с центрами блуждающего нерва).

Таким образом, обе группы ЛС, воздействуя на различные центры продолговатого мозга, оказывают в итоге схожие эффекты. Стоит упомянуть, что класс этих препаратов является, пожалуй, самым изученным. Первые препараты центрального действия, антигипертензивный эффект которых обуславливался избирательной стимуляцией вазомоторных центров продолговатого мозга, появились еще в начале 60-х годов XX века и используются до сих пор (такие как метилдопа и клонидин).

Проводить сравнительную характеристику агонистов α_1 -адренорецепторов и агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов в контексте продолжительной терапии АГ не имеет особого смысла. Дело в том, что агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов уже давно прочно занимают лидирующие позиции среди препаратов этого класса ввиду своей хорошей переносимости, более избирательного действия и массы дополнительных благоприятных эффектов. Побочные эффекты, присущие агонистам α_1 -адренорецепторов, у агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов отсутствуют либо не выражены. Дополнительные желательные эф-

фекты, среди которых стоит выделить снижение реабсорбции натрия в почках, а следовательно, уменьшение его задержки в организме, снижение альбуминурии, усиление липолиза, снижение высвобождения катехоламинов надпочечниками, обусловлены наличием I₁-имидазолиновых рецепторов в других тканях.

Моксонидин, селективный агонист I₁-имидазолиновых рецепторов, является наиболее изученным и практически единственным применяемым препаратом из указанной выше группы ввиду его неоспоримых преимуществ [1].

Моксонидин эффективно применяется не только в комплексе с другими антигипертензивными препаратами, но и в качестве монотерапии [2–4].

Ряд исследований показывает его исключительную пользу в качестве эффективного антигипертензивного препарата в терапии эссенциальной гипертензии [5], особенно при ее сочетании с заболеваниями, обусловленными нарушениями метаболизма, в частности, липидов и глюкозы [6].

Однако, несмотря на впечатляющий опыт успешного использования моксонидина как монотерапии, не стоит забывать, что его применение может быть гораздо эффективнее в комплексной терапии с антигипертензивными ЛС других групп, что было предложено Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии и Европейским кардиологическим обществом (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology) [7]. В рекомендациях ESH/ESC 2013 в известном шестиугольнике комбинаций АГ-препаратов группу альфа-адреноблокаторов заменили «другими антигипертензивными препаратами», тем самым признав, что все используемые комбинации целесообразны в достижении целевого АД. Таким образом, место моксонидина в современной фармакотерапии гипертензии упрочилось.

Популярность моксонидина отчасти обусловлена его благоприятными плеiotропными эффектами. Результаты многих исследований показывают, что моксонидин посредством воздействия на I₁-имидазолиновые рецепторы в сердце оказывает благоприятный эффект на гемодинамику, коронарное кровообращение и местный нейрогуморальный баланс [8]. Кроме того, препарат снижает риск развития инфаркта миокарда, благоприятно влияет на постинфарктную организацию и перестройку сердечной мышцы [9], обладает антиаритмическим действием [10].

Касательно влияния моксонидина на процессы метаболизма, в исследовании с постмаркетинговым наблюдением SAMUS показано, что прием моксонидина приводит не только к снижению и стабилизации систолического артериального давления (САД), но и к уменьшению веса у пациентов, страдающих ожирением [11]. Также

некоторые исследователи отмечают повышение чувствительности клеток к инсулину при применении моксонидина в опытах на животных [12].

Желательные плеiotропные эффекты моксонидина отмечаются и при ведении пациентов с заболеваниями почек. Так, в одном из исследований показано, что применение моксонидина приводит к снижению альбуминурии [13], результаты другого свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при включении моксонидина в комплексную терапию (моксонидин непосредственно сравнивали с нитрендипином) [14]. Это чрезвычайно важный факт в связи с тем, что кальциевые блокаторы рассматриваются как группа выбора при резистентной гипертензии в терапии ХБП. Общеизвестен факт, что при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30–15 мл/мин нередко возникает необходимость отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), которые являются обязательными стартовыми препаратами при ХБП с наличием гипертензии или без нее. Это связано с тем, что ИАПФ/БРА уменьшают компенсаторную гиперфильтрацию, тем самым способствуя более быстрому снижению скорости клубочковой фильтрации при низком функциональном резерве почек. Именно у этих пациентов роль моксонидина трудно переоценить, а его преимущество перед блокаторами кальциевых каналов убедительно показывает возможности увеличения продолжительности жизни людей и времени до необходимости начала почечно-заместительной терапии.

В последующем были получены важные результаты при сравнении моксонидина с амлодипином 10 мг: снижение АД — $9,8 \pm 7,6$ мм рт.ст. и $10,4 \pm 7,3$ мм рт.ст., повышение уровня липопротеинов высокой плотности, выраженное снижение уровня триглицеридов и урикемии (A. Masajtis-Zagajewska et al., 2010), а ранее — сравнимая антигипертензивная активность с рамиприлом 2,5–5 мг (M. Feuring, 2000).

Существует множество исследований касательно применения моксонидина в клинической практике, изучения его разнообразных эффектов при различных патологических состояниях и заболеваниях, начиная от ожирения и заканчивая хореей Гентингтона.

На некоторых испытаниях, интересующих нас в контексте АГ, почечной патологии и их сочетания, остановимся более детально.

Результаты одного из последних исследований (2013) говорят о необходимости использования моксонидина у пациентов с резистентной формой АГ. В рамках этого исследования были проанализированы данные 990 амбулаторных пациентов с АГ, 4,54 % которых принимали моксо-

нидин в комплексной терапии. Среди них можно было выделить группу с резистентной АГ (30 чел., 3,03 % от общего количества, 66,66 % принимавших моксонидин) и группу пациентов с непереносимостью препаратов, обычно используемых в качестве терапии первой линии (15 чел., 1,51 % от общего количества, 33,33 % принимавших моксонидин). В целом данное исследование отображает повсеместную клиническую практику в терапии АГ и показывает, что всемирные рекомендации не в полной мере отвечают реальному положению вещей и значительной группе пациентов с АГ необходимо назначение моксонидина в комплексной терапии как препарата первой линии [15].

В проспективном двойном слепом перекрестном исследовании оценивалась способность моксонидина уменьшать продолжительность фибрилляции предсердий у пациентов с АГ ($n = 56$, средний возраст 63,5 года), которые последовательно принимали плацебо и моксонидин в течение 6 недель. Продолжительность приступов фибрилляции предсердий оценивалась посредством холтеровского мониторинга. На протяжении приема моксонидина продолжительность фибрилляций снизилась с 28,0 до 16,5 мин/день, что подтвердило способность моксонидина уменьшать выраженность фибрилляций предсердий у пациентов с АГ. Значительных нежелательных эффектов отмечено не было [16].

Также стоит упомянуть исследование, результаты которого позволяют оценить перспективы применения агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов при ведении пациентов с метаболическими нарушениями, составляющих внушительную долю среди пациентов с АГ и ХБП.

Данное исследование было проведено с целью оценки степени снижения и контроля АД у пациентов с метаболическим синдромом. Тщательно подобранные пациенты — участники исследования принимали моксонидин в дозе 0,2–0,4 мг/день на протяжении 6 месяцев в качестве монотерапии и в составе комплексной терапии с другими антигипертензивными препаратами. В результате степень адекватного ответа на терапию, определенного как достижение и стабилизация необходимого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.), была выше у более молодых пациентов и у пациентов, проходивших монотерапию моксонидином. Также было отмечено снижение уровня глюкозы в крови (с 6,8 до 6,2 ммоль/л) и триглицеридов (с 2,2 до 2,0 ммоль/л) и в целом уменьшение кардиоваскулярного риска в данной когорте пациентов [17].

Интересные результаты получены еще в одном исследовании, в котором сравнивались эффекты агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин), блокаторов ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл) и блокаторов медленных кальциевых каналов (нифедипин) при экспериментально вызванной почечной недостаточности.

Особенностью этого исследования является то, что были оценены не только степень влияния каждого препарата в отдельности, но и конкретный морфологический компонент, на который оказывалось влияние (мезангиопролиферативный, тубулоинтерстициальный, реноваскулярный компоненты).

Экспериментальная почечная недостаточность была достигнута у крыс посредством субтотальной нефрэктомии. Крысы были разделены на 4 группы по 8–10 особей. Первая группа выступала в качестве контроля, в ней препараты не применялись. В трех других группах использовали рамиприл, нифедипин и моксонидин в дозах 0,5; 20 и 10 мг/кг массы тела в день соответственно.

Результаты показали снижение степени гломерулосклероза в группах рамиприла и моксонидина по сравнению с контрольной группой и группой, получавшей нифедипин. В тех же группах было отмечено существенное снижение выраженности тубулоинтерстициального поражения [18].

Рассмотрим более подробно данные рандомизированного двойного слепого шестимесячного исследования, о котором уже упоминалось выше. Целью его было сравнение нитрендипина (блокатор медленных кальциевых каналов) и моксонидина в профилактике развития финальной стадии ХБП с экстраполяцией результатов исследования на 3 года при использовании модели Маркова.

Участники испытания — пациенты, у которых еще не развилась последняя стадия ХБП. После каждого утвержденного в рамках исследования временного промежутка пациентов, у которых уровень клубочковой фильтрации составлял менее 15 мл/мин, относили в группу достигших финальной стадии ХБП.

При моделировании обнаружено, что спустя 3 года у 38,9 % (95% ДИ 31,8–45,8) пациентов, у которых применялся нитрендипин, развилась финальная стадия ХБП по сравнению с группой моксонидина, в которой аналогичный показатель составлял 7,5 % (95% ДИ 3,5–12,7).

Кроме этого, в рамках этого же исследования была определена средняя стоимость лечения моксонидином в сравнении с нитрендипином, которая составила 9,858 (95% ДИ 5,501–16,174) и 37,472 (95% ДИ 27,957–49,478) евро на пациента соответственно [14].

По итогам этого исследования можно заключить, что моксонидин не только является эффективным средством профилактики прогрессирования ХБП, но и значительно дешевле, чем некоторые другие антигипертензивные средства, в частности нитрендипин.

В конечном итоге очевидно, что применение антигипертензивных препаратов центрального действия, в частности агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов как наиболее приемлемых, является хорошим подспорьем адекватной этиотропной те-

рапии АГ, особенно в сочетании последней с ХБП. Также стоит заметить, что снижение гиперактивности симпатической нервной системы имеет целый ряд благоприятных системных эффектов. Кроме того, результаты последних исследований и анализов свидетельствуют, что при определенных формах АГ, например при резистентной, применение моксонидина особенно показано для достижения стабильного и контролируемого снижения САД.

Таким образом, анализ современной литературы демонстрирует возможность применения моксонидина в дозе 0,2 мг (на ночь) в качестве монотерапии при метаболическом синдроме с целью снижения кардиоваскулярных рисков, инсулинорезистентности и профилактики альбуминурии. Доза моксонидина 0,3 мг в 1–3 приема является дополнением к ИАПФ/БРА в терапии АГ при ХБП, в том числе диабетической нефропатии. Доза моксонидина 0,4 мг в 2 приема целесообразна в лечении устойчивой гипертензии, а 0,4 мг 3–4 раза в сутки (крайне высокие дозы) применяются в практике лечения резистентной гипертензии.

Что касается представленности этой группы ЛС на отечественном рынке, то моксонидин во всех терапевтических дозах представлен как Моксогамма производства Wörgwag Pharma GmbH & Co. KG (Германия). Данный препарат соответствует всем необходимым требованиям и имеет хорошее соотношение цены и качества.

Список литературы

- Eleni F. Karlafti, Apostolos I. Hatzitolios, Anastasios F. Karlaftis, Maria S. Baliatzi, Georgios G. Koliakos, Christos G. Savopoulos. *Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection* // *J. Pharm. Bioallied Sci.* — 2013 Oct-Dec. — 5(4). — 253-256.
- Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. *Moxonidine: A review of its use in essential hypertension* // *Drugs.* — 2006. — 66. — 477-96.
- Prichard B.N., Owens C.V., Graham B.R. *Pharmacology and clinical use of moxonidine, a new centrally acting sympatholytic antihypertensive agent* // *J. Hum. Hypertens.* — 1997. — 11 (Suppl. 1). — S29-45.
- Sica D.A. *Centrally acting antihypertensive agents: An update* // *J. Clin. Hypertens.* — 2007. — 9. — 399-405.
- Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. *Moxonidine: a review of its use in essential hypertension* // *Drugs.* — 2006. — 66(4). — 477-96.
- Edwards L.P., Brown-Bryan T.A., McLean L., Ernsberger P. *Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine* // *Cardiovasc. Ther.* — 2012 Aug. — 30(4). — 199-208.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G. et al. *ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension* // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — 1751-62.
- Mitrovic V., Hamel M., Miric M., Thormann J., Hamm C. *Effect of the imidazoline receptor agonist moxonidine on hemodynamics, coronary circulation, metabolic ischemia markers and the neurohumoral system in patients with essential hypertension. Effects of moxonidine on coronary circulation* // *Z. Kardiol.* — 2001. — 90. — 953-63.
- Van Kerckhoven R., van Veen T.A., Boomsma F., Saxana P.R., Schoemaker R.G. *Chronic administration of moxonidine suppresses sympathetic activation in a rat heart failure model* // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — 397. — 113-20.
- Poisson D., Christen M.O., Sannajust F. *Protective effects of I (1)-antihypertensive agent moxonidine against neurogenic cardiac arrhythmias in halothane-anesthetized rabbits* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — 293. — 929-38.
- Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. *Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: A postmarketing surveillance study* // *J. Hum. Hypertens.* — 2004. — 18. — 669-75.
- Keulen L., Henricksen E.J., Jacob S., Lang R. *Antihypertensive treatment and cardiovascular risk management in patients with the metabolic syndrome — focus on SNS and insulin resistance* // *J. Clin. Basic Cardiol.* — 2001. — 3. — 193-5.
- Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizaxarias A.N., Tripodikiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D. et al. *Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension* // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — 12. — 463-7.
- Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. *Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: A cost-effectiveness analysis* // *BMC Nephrol.* — 2007. — 8. — 9.
- Sagarad S.V., Biradar-Kerure S., Mr R., Kumar S.C., Reddy S.S. *A Prospective Real World Experience of Moxonidine Use in Indian Hypertensive Patients — Prescription beyond Current Guidelines* // *J. Clin. Diagn. Res.* — 2013 Oct. — 7(10). — 2213-5.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C., Efremidis M., Panagopoulou V., Raisakis K., Kaoukis A., Karageorgiou S., Bouras G., Katsivas A., Pyrgakis V., Stefanadis C. *Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients* // *Am. J. Cardiol.* — 2013, Sep 1. — 112(5). — 684-7.
- Chazova I., Schlaich M.P. *Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study* // *Int. J. Hypertens.* — 2013. — 2013. — 541689.
- Amann K., Nichols C., Tornig J., Schwarz U., Zeier M., Mall G., Ritz E. *Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996 Jun. — 11(6). — 1003-11.
- Benedict C.R., Francis G.S., Shelton B., Johnstone D.E., Kubo S.H., Kirlin P. et al. *Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators* // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — 75. — 1151-7.
- Melo L.G., Veress A.T., Ackermann U., Steinhilper M.E., Pang S.C., Tse Y. et al. *Chronic regulation of arterial blood pressure in ANP transgenic and knockout mice: Role of cardiovascular sympathetic tone* // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — 43. — 437-44.
- Mobini R., Fu M., Jansson P.A., Bergh C.H., Scharin Tang M., Waagstein F. et al. *Influence of central inhibition of sympathetic nervous activity on myocardial metabolism in chronic heart failure: Acute effects of the imidazoline I1 receptor agonist moxonidine* // *Clin. Sci.* — 2006. — 110. — 329-36.
- Dickstein K., Manhenke C., Aarland T., McNay J., Wiltsch C., Wright T. *The effect of chronic, sustained-release moxonidine therapy on clinical and neurohumoral status in patients with heart failure* // *Int. J. Cardiol.* — 2000. — 75. — 167-76.
- Swedberg K., Bristow M.R., Cohn J.N., Dargie H., Straub M., Wiltse C. et al. *Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure* // *Circulation.* — 2002. — 105. — 1797-803.
- Іванов Д.Д., Корж О.М. *Нефрологія в практиці сімейного лікаря.* — Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2014. — 464 с.

Подготовил Я. ДОМБРОВСКИЙ
Получено 28.04.14 ■

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».

СИМПОЗІУМ № 173 «НИРКОВО-ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ПРИ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ НИРОК (ГУН)»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, анестезіологам-реаніматологам, сімейним лікарям.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия», що надрукований на с. ***** цього номера журналу.

Питання до симпозіуму № 173 «Нирково-замісна терапія при гострому ураженні нирок (ГУН)»

1. НЗТ при ГУН починається:

А. Лише за наявності загрозливих для життя змін водно-електролітного балансу.

Б. Лише за наявності загрозливих для життя змін кислотно-основної рівноваги.

В. Лише за наявності рівня креатиніну крові понад 0,44 ммоль/л.

Г. Лише при розвитку анурії.

Д. У разі виникнення загрозливих для життя змін водно-електролітного балансу і кислотно-основної

рівноваги, які не можуть бути усунені консервативним лікуванням.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

2. При ухваленні рішення про початок ПЗТ:

А. Всебічно оцінюйте клінічну картину, наявність станів, які можуть бути модифіковані з призначенням НЗТ, динаміку лабораторних тестів, а не

тільки рівень азоту сечовини крові і рівень креатиніну.

Б. Достатньо оцінити динаміку сечовини і креатиніну крові.

В. Слід мати перевищення рівня креатиніну крові понад 0,44 ммоль/л.

Г. Слід мати наявну анурію.

Д. Слід мати загрозові для життя стани.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

3. Доцільно починати ПЗТ у пацієнтів з ГУН:

А. Через безманжетний нетунельний діалізний катетер.

Б. Безманжетний тунельний діалізний катетер.

В. Через манжетний нетунельний катетер.

Г. Через югулярний катетер.

Д. Через двоходовий катетер.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

4. Доцільно використовувати (у порядку переваги) для постановки діалізного катетера в пацієнтів із ГУН.

А. Стегнову вену, ліву яремну вену або підключичну вену, праву яремну вену.

Б. Праву яремну вену, стегонову вену, ліву яремну вену або підключичну вену.

В. Ліву яремну вену або підключичну вену, праву яремну вену, стегонову вену.

Г. Підключичну вену, праву яремну вену, стегонову вену, ліву яремну вену.

Д. Немає суттєвого значення.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

5. Для постановки діалізного катетера:

А. Пропонується використовувати ультразвукову направляючу.

Б. Ультразвукова направляюча неінформативна.

В. Ангіографічне дослідження.

Г. МРТ судин.

Д. Інструментальні методи зайві.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

6. Відразу після постановки діалізного катетера у внутрішню яремну або підключичну вену і перед першим його використанням:

А. Рекомендується проводити ультразвукове дослідження судини.

Б. Рекомендується проводити ангіографію судини.

В. Рекомендується проводити МРТ судини.

Г. Рекомендується проводити рентгенографію грудної клітки.

Д. Не слід проводити жодних інструментальних досліджень.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

7. Під час проколу шкіри нетунельним діалізічним катетером у пацієнтів з ОПП, які вимагають НЗТ:

А. Пропонується обов'язкове застосування місцевих антибіотиків.

Б. Пропонується не використовувати місцеві антибіотики.

В. Пропонується застосування антибіотиків системно.

Г. Пропонується застосування місцевих антибіотиків лише за наявності гіперемії та ознак запалення шкіри.

Д. Пропонується застосування димексиду.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

8. Для запобігання катетер-асоційованим інфекціям у нетунельних діалізічних катетерах при ГУН, що вимагає НЗТ:

А. Пропонується використовувати антибіотик в замках катетера.

Б. Пропонується не використовувати антибіотик в замках катетера.

В. Пропонується використовувати системно антибіотик.

Г. Пропонується використовувати антибіотик при сепсисі.

Д. Пропонується використовувати димексид.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

9. Пацієнтам з ГУН рекомендується використовувати:

А. Безперервну й інтермітуючу НЗТ.

Б. Терапію перитонеальним діалізом.

В. Гемодіаліз.

Г. Ультрафільтрацію.

Д. Лише консервативне лікування.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

10. Для гемодинамічно нестабільних пацієнтів із ГУН рекомендовано:

А. Використовувати безперервну НЗТ або продовжений низькоефективний діаліз.

Б. Високоєфективний стандартний інтермітуючий діаліз.

В. Перитонеальний діаліз.

Г. Ультрафільтрацію.

Д. Лише консервативне лікування.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

11. Для пацієнтів із ГУН і гострим ушкодженням головного мозку або іншими причинами збільшеного внутрішньочерепного тиску, а також генералізованим набряком мозку пропонується:

А. Переривчаста НЗТ для пацієнтів.

Б. Лише перитонеальний діаліз.

В. Використовувати безперервну НЗТ, продовжений низькоєфективний діаліз або перитонеальний діаліз.

Г. Лише ультрафільтрацію.

Д. Лише консервативне лікування.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

12. Для оцінки діалітичної дози при ГУН при проведенні інтермітуючого або продовженого діалізу:

А. Рекомендується використовувати Kt/V.

Б. Не рекомендується використовувати Kt/V.

В. Рекомендується Kt/V понад 1,2.

Г. Рекомендується Kt/V понад 4.

Д. Рекомендується Kt/V понад 6.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

13. Дозу необхідної безперервної НЗТ слід визначати перед початком кожної сесії:

А. Як швидкість фільтрації в мл/кг/год, обсяг вилученої рідини або їх комбінації.

Б. Лише як швидкість фільтрації в мл/кг/год.

В. Лише як обсяг вилученої рідини.

Г. Лише як комбінацію швидкості фільтрації й обсягу вилученої рідини.

Д. Індивідуально.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

14. Для постдилюції при безперервній НЗТ при ГУН:

А. Рекомендується визначити потік як 20–25 мл/кг/год.

Б. Рекомендується визначити потік як 30–35 мл/кг/год.

В. Рекомендується визначити потік як 40–45 мл/кг/год.

Г. Рекомендується визначити потік як 50–55 мл/кг/год.

Д. Рекомендується індивідуально визначити потік.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

15. Рекомендується адаптувати призначення ліків при ГУН:

А. Лише до дози діалізу.

Б. Лише до режиму інтенсивності діалізу.

В. Лише з урахуванням фармакокінетики препарату.

Г. Лише з урахуванням діалітичного кліренсу препарату.

Д. До дози і режиму інтенсивності діалізу з урахуванням фармакокінетики та діалітичного кліренсу препарату.

Правильна відповідь у «ERBP: Клинические рекомендации по острому повреждению почек (ОПП). Часть 2. Почечно-заместительная терапия».

СИМПОЗІУМ № 174 «ГІПОНАТРІЄМІЯ В НЕФРОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з Клінічною практичною настановою з діагностики та лікування гіпонатріємії, що надрукована на с. ***** цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 174 «Гіпонатріємія в нефрологічній практиці»

1. М'яка гіпонатріємія визначається в разі концентрації натрію сироватки між:

- А. 130 і 135 ммоль/л.
- Б. 125–130 ммоль/л.
- В. 120–125 ммоль/л.
- Г. 135–140 ммоль/л.
- Д. 140–145 ммоль/л.

Правильна відповідь у п. 6.1.1.1 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

2. Помірна гіпонатріємія визначається в разі концентрації натрію сироватки між:

- А. 130 і 135 ммоль/л.
- Б. 125–129 ммоль/л.
- В. 120–125 ммоль/л.
- Г. 135–140 ммоль/л.
- Д. 140–145 ммоль/л.

Правильна відповідь у п. 6.1.1.2 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

3. Виражена гіпонатріємія визначається в разі концентрації натрію сироватки між:

- А. 130 і 135 ммоль/л.
- Б. 125–129 ммоль/л.
- В. < 125 ммоль/л.

Г. 135–140 ммоль/л.

Д. 140–145 ммоль/л.

Правильна відповідь у п. 6.1.1.3 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

4. Гостра гіпонатріємія визначається в разі її задокументованого існування.

- А. < 12 годин.
- Б. < 24 годин.
- В. < 36 годин.
- Г. < 48 годин.
- Д. < 60 годин.

Правильна відповідь у п. 6.1.2.1 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

5. Хронічна гіпонатріємія визначається в разі її задокументованого існування.

- А. < 12 годин.
- Б. < 24 годин.
- В. < 36 годин.
- Г. < 48 годин.
- Д. < 60 годин.

Правильна відповідь у п. 6.1.2.2 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європей-

ського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

6. Якщо гіпонатріємія не може бути класифікована і немає суперечливих клінічних або анамнестичних доказів, вона вважається:

- А. Хронічною.
- Б. Гострою.
- В. Підгострою.
- Г. Некласифікованою.
- Д. Не потребує негайного лікування.

Правильна відповідь у п. 6.1.2.3 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

7. Помірно вираженою гіпонатріємією вважається:

- А. Будь-який ступінь біохімічної гіпонатріємії за наявності її симптомів помірної тяжкості.
- Б. Гіпонатріємія 130–135 ммоль/л за наявності її симптомів помірної тяжкості.
- В. Гіпонатріємія 120–125 ммоль/л за наявності її симптомів помірної тяжкості.
- Г. Гіпонатріємія 125–130 ммоль/л за наявності її симптомів помірної тяжкості.
- Д. Гіпонатріємія менше ніж 125 ммоль/л за наявності її симптомів помірної тяжкості.

Правильна відповідь у п. 6.1.3.1 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

8. Тяжкою гіпонатріємією вважається:

- А. Гіпонатріємія 130–135 ммоль/л за наявності її тяжких симптомів.
- Б. Гіпонатріємія 120–125 ммоль/л за наявності її тяжких симптомів.
- В. Гіпонатріємія 125–130 ммоль/л за наявності її тяжких симптомів.
- Г. Гіпонатріємія менше ніж 125 ммоль/л за наявності її тяжких симптомів.
- Д. Будь-який ступінь біохімічної гіпонатріємії за наявності її тяжких симптомів.

Правильна відповідь у п. 6.1.3.2 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

9. Гіпотонічна гіпонатріємія встановлюється при осмоляльності:

- А. < 275 мосм/кг.
- Б. < 280 мосм/кг.
- В. < 290 мосм/кг.
- Г. < 300 мосм/кг.
- Д. < 320 мосм/кг.

Правильна відповідь у п. 6.2.1.2 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

10. Гіпонатріємія з тяжкими симптомами потребує:

- А. Швидкого внутрішньовенного вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.
- Б. Швидкого внутрішньовенного вливання 250 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.
- В. Швидкого внутрішньовенного вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 10 хвилин.
- Г. Швидкого внутрішньовенного вливання 500 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.
- Д. Швидкого внутрішньовенного вливання 500 мл 3% гіпертонічного розчину протягом години.

Правильна відповідь у п. 7.1.1.1 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

11. За наявності гіпонатріємії з тяжкими симптомами рекомендується тримати внутрішньовенний доступ відкритим, поки причинно-специфічне лікування буде призначено:

- А. Вливаючи найменш можливий об'єм гіпертонічного 3,0% розчину натрію хлориду.
- Б. Вливаючи найменш можливий об'єм 5% глюкози.
- В. Вливаючи найменш можливий об'єм 0,9% розчину натрію карбонату.
- Г. Вливаючи найменш можливий об'єм 0,9% розчину натрію хлориду.
- Д. Не застосовувати ніяких внутрішньовенних розчинів.

Правильна відповідь у п. 7.1.2.2 «Клінічної настанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

12. За наявності гіпонатріємії з тяжкими симптомами слід перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові, поки концентрація натрію сироватки не стабілізується при постійному лікуванні:

- А. Через 6 і 12 годин після її корекції гіпертонічним 3% розчином натрію хлориду і потім щодня.
- Б. Через 12 і 24 години після її корекції гіпертонічним 3% розчином натрію хлориду і потім щодня.
- В. Через 6 годин після її корекції гіпертонічним 3% розчином натрію хлориду і потім щодня.
- Г. Через 12 годин після її корекції гіпертонічним 3% розчином натрію хлориду і потім щодня.

Д. Через 6 і 12 годин після її корекції гіпертонічним 3% розчином натрію хлориду і потім можна не перевіряти.

Правильна відповідь у п. 7.1.2.5 «Клінічної постанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

13. Гіпонатріємія з помірно вираженими симптомами потребує:

А. Швидкого внутрішньовенного вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.

Б. Швидкого внутрішньовенного вливання 250 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.

В. Швидкого внутрішньовенного вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 10 хвилин.

Г. Швидкого внутрішньовенного вливання 500 мл 3% гіпертонічного розчину протягом 20 хвилин.

Д. Швидкого внутрішньовенного вливання 500 мл 3% гіпертонічного розчину протягом години.

Правильна відповідь у п. 7.2.1.4 «Клінічної постанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

14. За наявності гіпонатріємії з помірно вираженими симптомами слід перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові:

А. Через 12 і 24 години після її корекції.

Б. Через 6 годин після її корекції.

В. Через 1, 6 і 12 годин після її корекції.

Г. Через 12 годин після її корекції.

Д. Через 6 і 12 годин після її корекції.

Правильна відповідь у п. 7.2.1.7 «Клінічної постанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

15. Пацієнтам із синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону при помірній або вираженій гіпонатріємії слід:

А. Обмежити споживання рідини.

Б. Не слід обмежувати рідину.

В. Слід негайно призначити петльові діуретики.

Г. Слід призначити 5% розчин глюкози.

Д. Слід призначити гіпертонічний 3% розчин натрію хлориду.

Правильна відповідь у п. 7.4.3.1 «Клінічної постанови з діагностики та лікування гіпонатріємії» Європейського товариства ендокринології, Європейського товариства інтенсивної терапії, ERA-EDTA (2014).

СИМПОЗИУМ № 176 «ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям.

Шановні колеги!

Для того щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалом «Настанови з лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза», надрукованим на с. 54-56 цього номера журналу.

Питання до симпозиуму № 176 «Лабораторна діагностика функціонального дефіциту заліза»

1. У встановленні діагнозу функціонального дефіциту заліза використовують:

А. Значення гемоглобіну, середнього об'єму клітин (МСV) і середнього вмісту гемоглобіну в клітині (МСН).

Б. Значення середнього об'єму клітин і середнього вмісту гемоглобіну в клітині.

В. Значення гемоглобіну і середнього об'єму клітин.

Г. Значення гемоглобіну і середнього вмісту гемоглобіну в клітині.

Д. Вміст заліза в сироватці крові.

Е. Вміст феритину.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

2. Значення середнього об'єму клітин і середнього вмісту гемоглобіну в клітині:

А. Не використовуються в оцінці швидких змін вмісту заліза на тлі терапії еритропоез-стимулюючими агентами (ЕСА).

Б. Використовуються в оцінці швидких змін вмісту заліза на тлі терапії еритропоез-стимулюючими агентами.

В. Використовуються для оцінки ступеня анемії.

Г. Використовуються для оцінки ступеня анемії при лікуванні ЕСА.

Д. Використовується для оцінки ступеня анемії незалежно від наявного лікування ЕСА.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

3. Найкращою змінною для ідентифікації функціонального дефіциту заліза є:

А. Вміст трансферину.

Б. Відсоток гіпохромних еритроцитів.

В. Вміст заліза.

Г. Відсоток ретикулоцитів.

Д. Вміст заліза та ретикулоцитів.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

4. Найкращою змінною для ідентифікації функціонального дефіциту заліза після відсотка гіпохромних еритроцитів є:

- А. Вміст трансферину.
- Б. Вміст заліза.
- В. Відсоток ретикулоцитів.
- Г. Вміст заліза та ретикулоцитів.
- Д. Вміст гемоглобіну ретикулоцитів.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

5. У пацієнтів, які отримують терапію ЕСА, наявність функціонального дефіциту заліза вказує значення гемоглобіну еритроцитів:

- А. < 29 пг.
- Б. < 59 пг.
- В. < 49 пг.
- Г. < 39 пг.
- Д. < 19 пг.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

6. Класичний дефіцит заліза має місце при значенні ретикулоцит-гемоглобінового еквіваленту (Ret-He):

- А. < 15 пг.
- Б. < 25 пг.
- В. < 35 пг.
- Г. < 45 пг.
- Д. < 55 пг.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

7. У пацієнтів, які отримують лікування ЕСА, предиктором функціонального дефіциту заліза є значення ретикулоцит-гемоглобінового еквіваленту (Ret-He):

- А. < 15 пг.
- Б. < 25 пг.
- В. < 45 пг.
- Г. < 35 пг.
- Д. < 55 пг.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

8. Найкращу прогностичну цінність для ймовірної відповіді на внутрішньовенне лікування препаратами заліза при хронічній хворобі нирок (ХХН) у пацієнтів на гемодіалізі мають значення ретикулоцит-гемоглобінового еквіваленту (Ret-He):

- А. < 50,6 пг.
- Б. < 40,6 пг.
- В. < 30,6 пг.

Г. < 20,6 пг.

Д. < 10,6 пг.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

9. Чутливим показником функціонального дефіциту заліза є:

- А. Концентрація цинку-протопорфірину.
- Б. Концентрація селену.
- В. Концентрація натрію.
- Г. Концентрація кальцію.
- Д. Концентрація фосфору.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Різновиди оцінки функціонального дефіциту заліза (ФДЗ) або залізодефіцитного еритропоезу (ЗДЕ)».

10. Для уточнення, чи є високе значення феритину сироватки (> 1200 мкг/л) істинним відображенням пулу зберігання заліза кісткового мозку, показано проведення дослідження:

- А. Кісткового мозку.
- Б. Ретикулоцитів.
- В. Гемоглобіну.
- Г. Насичення трансферину.
- Д. Заліза сироватки крові.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Оцінка запасів заліза».

11. На відсутні запаси заліза вказує значення феритину сироватки:

- А. < 42 мкг/л.
- Б. < 32 мкг/л.
- В. < 22 мкг/л.
- Г. < 12 мкг/л.
- Д. < 2 мкг/л.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Феритин в сироватці».

12. Значення феритину понад 1200 мкг/л у пацієнтів із ХХН:

- А. Не виключає можливості функціонального дефіциту заліза.
- Б. Виключає наявний функціональний дефіцит заліза
- В. Не є інформативним для визначення функціонального дефіциту заліза.
- Г. Повинне оцінюватися лише з трансферинном.
- Д. Повинне оцінюватись лише з насиченням трансферину.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Феритин в сироватці».

13. Деякі пацієнти з ХХН і значенням феритину понад 1200 мкг/л можуть відповідати:

- А. На внутрішньовенне введення заліза.
- Б. На терапію вітамінами групи В.
- В. На терапію вітаміном С.
- Г. На терапію андрогенами.
- Д. Можуть дати системний гемосидероз.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Феритин в сироватці».

14. Яка концентрація феритину в сироватці в пацієнтів у додіалізі пов'язана з високою ймовірністю дефіциту заліза і потенційно доброю відповіддю на внутрішньовенне призначення заліза?

- А. < 100 мкг/л.
- Б. < 200 мкг/л.
- В. < 300 мкг/л.

Г. < 400 мкг/л.

Д. < 500 мкг/л.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Феритин в сироватці».

15. Яка концентрація феритину в сироватці у пацієнтів, які отримують хронічний гемодіаліз, пов'язана з високою ймовірністю дефіциту заліза і потенційно доброю відповіддю на внутрішньовенне призначення заліза?

А. < 100 мкг/л.

Б. < 200 мкг/л.

В. < 300 мкг/л.

Г. < 400 мкг/л.

Д. < 500 мкг/л.

Правильна відповідь у «Настановах із лабораторної діагностики функціонального дефіциту заліза» 2013 р., розділ «Феритин в сироватці».

Взаимосвязь смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности с прегипертензией. Метаанализ

Association of All-cause and Cardiovascular Mortality With Prehypertension. A Meta-analysis
Yuli Huang, MD, Liang Su, MD, Xiaoyan Cai, MD, Weiyi Mai, MD, PhD, Sheng Wang, MD, Yunzhao Hu, MD, Yanxian Wu, MD, Hongfeng Tang, MD, Dingli Xu, MD, Guangzhou, Foshan, China
Am. Heart J. 2014; 167 (2): 160-168.
http://www.medscape.com/viewarticle/819862?nlid=48904_1502&src=wnl_edit_medp_neph&uac=%uac%&spon=44

Имеющиеся исследования о взаимосвязи прегипертензии и смертности являются спорными, особенно если учитывать поправки на факторы сердечно-сосудистого риска. В настоящем метаанализе проведена оценка взаимосвязи прегипертензии со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Методы. Проанализированы базы PubMed, EMBASE, Cochrane Library и сборники конференций на предмет исследований о взаимосвязи прегипертензии и смертности. Относительные риски (ОР) смерти от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта были рассчитаны и представлены с 95% ДИ. Анализ подгрупп проводили в соответствии со значениями кровяного давления, возраста, пола, этнической принадлежности, длительности периода наблюдения, числа участников и изученных характеристик.

Результаты. Данные по 1 129 098 участникам были получены из 20 проспективных когортных исследований. Прегипертензия значительно повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС и инсульта (ОР 1,28; 95% ДИ 1,16–1,40; ОР 1,12; 95% ДИ 1,02–1,23; ОР 1,41; 95% ДИ 1,28–1,56 соответственно), но не увеличивает риск смертности от всех причин при использовании многофакторного анализа (ОР 1,03; 95% ДИ 0,97–1,10). Установлена достоверная разница между смертностью от ИБС и инсульта ($p < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что смертность от ССЗ была существенно выше в верхнем диапазоне прегипертензии (ОР 1,28; 95% ДИ 1,16–1,41) в отличие от ее нижнего диапазона (ОР 1,08; 95% ДИ 0,98–1,18).

Заключение. Прегипертензия ассоциируется с более высокой смертностью от ССЗ, особенно со смертностью от инсульта, но не с общей смертно-

стью. Риск смерти от ССЗ выше в верхнем диапазоне прегипертензии.

Метаанализ эффективности гиполипидемической терапии у пациентов, получающих диализ

Meta-Analysis of Lipid-Lowering Therapy in Maintenance Dialysis Patients
Green D., Ritchie J.P., Kalra P.A.
Nephron Clin. Pract. 2013; 124: 209-217
<http://www.karger.com/Article/FullText/357676>

Обоснование/цели. Использование гиполипидемической терапии (ГЛТ) у больных на хроническом диализе является спорным. Авторы представили сводные данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сравнивающих долгосрочный эффект ГЛТ с плацебо у пациентов, получающих диализ.

Метод. Поиск был выполнен по базам Medline, Google Scholar, Cochrane, EMBASE и материалам сердечно-сосудистых и нефрологических обществ. Критериями включения были РКИ по сравнению эффективности ГЛТ с плацебо, в которых ГЛТ продемонстрировала значительное снижение концентрации липопротеидов низкой плотности, > 12 месяцев наблюдения и по крайней мере одна сердечно-сосудистая конечная точка или смерть у пациентов, получающих диализ. Метаанализ был проведен для атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, инсульта и смерти с использованием метода случайных эффектов для отношения шансов (ОШ) риска.

Результаты. Три исследования включали 7051 пациента (3541 — группа лечения, 3510 — группа плацебо). Двадцать пять процентов пациентов, получавших ГЛТ, пострадали от атеросклеротических сердечно-сосудистых событий по сравнению с 27 % принимавших плацебо. ОШ было 0,89 (95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,04$). Для инсульта (геморрагический и негеморрагический вместе) эти показатели составляли 6,2 % (ГЛТ) по сравнению с 5,7 % (плацебо) (ОШ = 1,11; 95% ДИ 0,85–1,46; $p = 0,45$). Для смерти от всех причин эти показатели составили 40 против 42 % (ОШ = 0,97; 95% ДИ 0,88–1,06; $p = 0,49$).

Вывод. Отмечено общее значительное снижение риска атеросклеротических сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе, получавших ГЛТ по сравнению с плацебо. Установлено количественное, но статистически незначимое снижение смертности. Не было выявлено статистически значимого увеличения риска инсульта, как уже сообщалось ранее.

Эффективность и безопасность ингибиторов натрий-котранспортера-2 глюкозы при сахарном диабете 2-го типа: метаанализ рандомизированных клинических исследований

Monami M., Nardini C., Mannucci E.
Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials
Diabetes Obes. Metab. 2013 Dec 5. doi: 10.1111/dom.12244. (Review) PMID: 24320621

Цель. Ингибиторы натрий-котранспортера-2 глюкозы (SGLT-2) — новый класс сахароснижающих препаратов, который уменьшает канальцевую реабсорбцию глюкозы, приводя к снижению уровня глюкозы в крови без стимуляции секреции инсулина. Целью настоящего метаанализа является оценка общей эффективности и профиля безопасности этих препаратов.

Методы. Метаанализ был проведен по результатам исследований длительностью не менее 12 недель, сравнивающих ингибиторы SGLT-2 с не-SGLT-2-ингибиторами при сахарном диабете 2-го типа. Главным результатом этого анализа был эффект SGLT-2-ингибиторов на HbA1c к 12, 24 и 52-й неделе лечения. Гипогликемия, генитальные и мочевые инфекции были объединены, чтобы рассчитать отношение шансов Мантеля — Хенсена. Кроме того, данные по индексу массы тела (ИМТ), концентрации глюкозы в плазме натощак, систолическому и диастолическому кровяному давлению, креатинину, гематокриту и липидный профиль были отобраны для последующего анализа.

Результаты. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение HbA1c на 12, 24 и 52-й неделях составило 0,5 (0,4; 0,6), 0,6 (0,6; 0,5) и 0,6 (0,7; 0,5) %. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение HbA1c к 24-й неделе лечения SGLT-2-ингибиторами было больше у пациентов с меньшим средним возрастом и продолжительностью диабета, при более высоком базовом уровне ИМТ, HbA1c и тощаковой глюкозы. В плацебо-контролируемых исследованиях SGLT-2-ингибиторы обеспечили потерю веса в течение первых 24 недель, что сохранялось в последующем до 52 недель.

Выводы. SGLT-2-ингибиторы являются эффективными в лечении сахарного диабета 2-го типа, обеспечивая дополнительные преимущества, такие как потеря массы тела, снижение кровяного давления и увеличение содержания липопротеинов высокой плотности. Кроме мочеполовых инфекций, которые обычно протекают в легкой форме, SGLT-2-ингибиторы хорошо переносятся пациентами.

Высокое потребление калорий на завтрак в отличие от ужина по-разному влияет на потерю массы тела у женщин с избыточным весом и ожирением

Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J. et al. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women
Obesity (Silver Spring). 2013 Dec; 21 (12): 2504-12. doi: 10.1002/oby.20460. Epub 2013 Jul 2. (Original) PMID: 23512957

Обоснование и цель. В нескольких исследованиях изучалась связь между временным рационом питания и метаболическим синдромом. Наша цель состояла в том, чтобы сравнить диеты для похудения с высоким потреблением калорий во время завтрака с диетами с высоким потреблением калорий на ужин (но равных по калоражу за сутки).

Дизайн и методы. Женщины с избыточным весом и ожирением (ИМТ $32,4 \pm 1,8$ кг/м²) с метаболическим синдромом были рандомизированы на две группы с аналогичным количеством калорий (~ 1400 ккал) в диете, назначенной для снижения веса. В первой группе (BF) калораж был распределен следующим образом: 700 ккал завтрак, 500 ккал обед, 200 ккал ужин; во второй группе (D): 200 ккал завтрак, 500 ккал обед, 700 ккал ужин, что соблюдалось в течение 12 недель.

Результаты. Группа BF показала большую потерю веса и уменьшение окружности талии. Хотя глюкоза натощак, инсулин и грелин были снижены в обеих группах, глюкоза натощак, инсулин и индекс НОМА уменьшились в значительно большей степени в группе BF. Средний уровень триглицеридов снизился на 33,6 % в группе BF и, напротив, в группе D увеличился на 14,6 %. Тест на толерантность к глюкозе показал большее снижение уровня глюкозы и инсулина в группе BF. В ответ на прием еды общая суточная концентрация глюкозы, инсулина, грелина, чувство голода, оцененное в баллах, были значительно ниже, в то время как средние баллы сытости были значительно выше в группе BF.

Выводы. Высокая калорийность завтрака с пониженным потреблением калорий на ужин является успешной и может быть полезной альтернативой для лечения ожирения и метаболического синдрома.

Использование высоких доз поливитаминов и минералов после инфаркта миокарда: рандомизированное исследование

Lamas G.A., Boineau R., Goertz C. et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial
Ann. Intern. Med. 2013 Dec 17; 159 (12): 797-805. (Original) PMID: 24490264

Обоснование. Остается неясным, являются ли высокие дозы поливитаминов эффективными для вторичной профилактики атеросклероза.

Цель: оценить, могут ли поливитамины снизить сердечно-сосудистые события, оставаясь при этом безопасными для пациентов.

Дизайн. Двойное слепое плацебо-контролируемое 2 × 2 факториальное многоцентровое рандомизированное исследование (Clinical Trials.gov: NCT00044213)

Группы. В исследование вошло 134 американские и канадские академические и клинические базы.

Пациенты. 1708 больных в возрасте от 50 лет и старше, которые имели инфаркт миокарда (ИМ) по крайней мере за 6 недель до начала исследования и уровень креатинина 176,8 мкмоль/л (2,0 мг/дл) или менее.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы: принимавшую 28-компонентную высокодозовую мультивитаминно-мультиминеральную смесь и группу, принимавшую плацебо. Первичной конечной точкой были время смерти, повторный инфаркт, инсульт, коронарная реваскуляризация или госпитализация по поводу стенокардии.

Результаты. Средний возраст составил 65 лет, 18 % пациентов были женщины. Установленный инфаркт миокарда имел место в среднем за 4,6 года (в диапазоне от 1,6 до 9,2 года) до начала исследования. Медиана наблюдения составила 55 месяцев (от 26 до 60 месяцев). Пациенты получали витамины в среднем 31 месяц (от 13 до 59 месяцев) в группе принимавших витамины и 35 месяцев (от 13 до 60 месяцев) в группе плацебо ($p = 0,65$). В итоге 645 (76 %) и 646 (76 %) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно закончили по крайней мере 1 год пероральной терапии ($p = 0,98$) и 400 (47 %) и 426 (50 %) пациентов соответственно завершили не менее чем 3-летний период лечения ($p = 0,23$). 394 (46 %) и 390 (46 %) пациентов из групп, принимавших витамины и плацебо соответственно, прекратили прием препаратов ($P = 0,67$), 17 % пациентов были исключены из исследования. Первичная конечная точка отмечена у 230 (27 %) пациентов в группе принимавших витамины и у 253 (30 %) — в группе плацебо (отношение рисков 0,89; 95% ДИ 0,75–1,07; $p = 0,21$). Не получено доказательств вреда от витаминотерапии при любой категории неблагоприятных событий.

Ограничения. Существовали значительные отклонения в данных о несоблюдении режима приема витаминов, что ограничило возможность однозначных выводов (в частности, по поводу безопасности).

Заключение. Высокие дозы поливитаминов и мультиминералов не снижают статистически значимо число сердечно-сосудистых событий у пациентов, ранее перенесших ИМ и получавших стандартные лекарства. Однако этот вывод ограничен информацией о возможном несоблюдении режима приема витаминов.

Основной источник финансирования: Национальные институты здоровья.

Диетические изменения для профилактики осложнений при идиопатической гиперкальциурии

Escibano J., Balaguer A., Roque I., Figuls M. et al. Dietary interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria
Cochrane Database Syst. Rev. 2014 Feb 11; 2: CD006022. (Review) PMID: 24519664

Обоснование. Идиопатическая гиперкальциурия является наследственным метаболическим расстройством, которое характеризуется чрезмерным выведением кальция с мочой при сохранении концентрации кальция в сыворотке крови на уровне нормальных значений. Заболеваемость, связанная с идиопатической гиперкальциурией, главным образом связана с мочекаменной болезнью и деминерализацией костной ткани, ведущей к остеопении и остеопорозу. Идиопатическая гиперкальциурия способствует развитию мочекаменной болезни на всех этапах жизни, что характеризуется склонностью к образованию оксалатных и кальций-фосфатных камней в почках. В некоторых случаях кристаллизирующийся кальций может откладываться в интерстиции почки, вызывая повышение уровня кальция в почках — нефрокальциноз. У детей идиопатическая гиперкальциурия может вызывать целый ряд сопутствующих заболеваний, включая рецидивирующую макроскопическую или микроскопическую гематурию, синдром дизурии, провоцировать инфекции мочевых путей и появление болевого синдрома в брюшной и поясничной области. Описано множество различных диетических вмешательств, которые направлены на уменьшение почечной экскреции кальция или кристаллизации его солей в мочевых путях.

Цели: оценить эффективность и безопасность пищевых изменений для профилактики осложненной идиопатической гиперкальциурии (мочекаменной болезни и остеопении) у взрослых и детей, а также оценить преимущества диетических мероприятий в снижении урологической симптоматики у детей с идиопатической гиперкальциурией.

Методы. Поиск проведен по базам Кохрановской библиотеки (почечная группа) до 23 апреля 2013 года, MEDLINE и EMBASE.

Критерии отбора. Все рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) и квази-РКИ, которые оценивали эффективность диетических мероприятий, направленных на предотвращение осложнений гиперкальциурии, по сравнению с плацебо.

Сбор и анализ данных. Исследования оценивали для включения данных, полученных с использованием стандартизированной формы извлечения дан-

ных. Были рассчитаны коэффициенты риска (ОР) для дихотомических исходов, различия (MD) для непрерывных исходов с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Основные результаты. Было включено пять исследований (379 взрослых участников). В целом о методологии исследования должным образом не сообщалось ни в одном из включенных исследований. Был отмечен высокий риск ошибок, связанных с ослеплением, случайная последовательность и распределения были неясны в большинстве исследований. Одно исследование (120 участников) в течение 5 лет сравнивало низкое содержание кальция с диетой, содержащей нормальное количество кальция, низкое содержание белка и соли. Было отмечено значительное уменьшение числа новых рецидивов камнеобразования у пациентов, принимавших нормальное количество кальция, соблюдавших низкосольную диету с пониженным содержанием белка (ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,98). Эта диета также привела к значительному уменьшению оксалурии (MD 78,00 мкмоль/сут, 95% ДИ 26,48–129,52) и индекса относительного перенасыщения оксалатом кальция (MD 1, 20; 95% ДИ 0,21–2,19). Одно исследование (210 участников) сравнивало диету с низким содержанием соли и нормальным количеством кальция с обычной диетой в течение трех месяцев. В группе принимавших низкосольную диету с нормальным количеством кальция снизилась концентрация кальция в моче (MD –45,00 мг/сут; 95% ДИ от –74,83 до –15,17) и выделение оксалатов с мочой (MD –4,00 мг/сут; 95% ДИ от –6,44 до –1,56). Небольшое исследование (17 участников) сравнивало эффект диетического режима с низким содержанием кальция и низким содержанием оксалата в течение трех недель. Было обнаружено, что, хотя уровень кальциурии снижался, оксалурия увеличивалась. Назначение *Phyllanthus niruri* было исследовано в небольшой группе с гиперкальциурией (20 участников), не было установлено никакого существенного влияния на уровни кальциурии после трех месяцев лечения. В небольшом исследовании (12 участников) оценивали изменения индексов перенасыщения мочи среди пациентов, которые употребляли обогащенные кальцием апельсиновый сок или молоко в течение одного месяца. Не обнаружили никаких преимуществ одного из продуктов.

Выводы. Долгосрочная приверженность (в течение пяти лет) к диетам с нормальным уровнем кальция, низким содержанием белка и низким содержанием соли может уменьшить количество рецидивов камнеобразования, снизить уровни оксалурии и оксалата кальция у людей с идиопатической гиперкальциурией. Приверженность к низкому содержанию соли и нормальному уровню кальция в течение нескольких месяцев может уменьшить кальциурию и оксалурию.

Сроки начала перитонеального диализа и смертность: анализ канадского органозаместительного реестра

Jain A.K., Sontrop J.M., Perl J. et al. Timing of Peritoneal Dialysis Initiation and Mortality: Analysis of the Canadian Organ Replacement Registry *Am. J. Kidney Dis.* 2013 Dec 11. pii: S0272-6386 (13) 01441-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.054. (Original) PMID: 24332765

Обоснование. Несколько обсервационных исследований пациентов, получающих гемодиализ, продемонстрировали связь между ранним началом диализа и повышенной смертностью. Данные о такой взаимосвязи у пациентов, получающих перитонеальный диализ, немногочисленны.

Дизайн исследования. Ретроспективное когортное исследование.

Участники. Когорта составлена из 8047 пациентов, которые начали терапию перитонеальным диализом в 2001–2009 годах и лечились в Канаде. Оценивалась расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в начале диализной терапии. Определены сроки раннего начала, начала и позднего начала диализа при СКФ > 10,5; 7,5–10,5 и < 7,5 мл/мин/1,73 м² соответственно.

Результаты оценены как время до наступления смерти в модели выживания для всех трех групп.

Результаты. В период с 2001 по 2009 год доля пациентов, начавших перитонеальный диализ в ранние сроки, увеличилась с 29 (95% ДИ 26–32 %) до 44 % (95% ДИ 41–47 %). По сравнению с поздним началом диализа в этой группе общий уровень смертности не был выше (скорректированный HR 1,08; 95% ДИ 0,96–1,23), как и для стандартного начала (скорректированный HR 0,96; 95% ДИ 0,86–1,09). Однако при рассмотрении тенденции за год пациенты с ранним началом диализа значительно чаще умирают в течение первого года диализной терапии по сравнению с поздним началом (скорректированный HR 1,38; 95% ДИ 1,10–1,73), эта тенденция не прослеживается в последующие годы.

Выводы. В настоящее время пациенты начинают перитонеальный диализ при все более высоких значениях СКФ. В отличие от большинства обсервационных (наблюдательных) исследований, оценивающих гемодиализ, раннее начало перитонеального диализа, т.е. при СКФ > 10,5 мл/мин/1,73 м², не связано с повышением смертности.

Поддерживающая терапия волчаночного нефрита микофенолатом или азатиоприном: систематический обзор и метаанализ

Maneiro J.R., Lopez-Canoa N., Salgado E. et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with micophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis

Rheumatology (Oxford). 2013 Dec 24. (Review)
PMID: 24369416

Целью данного исследования было изучение сравнительной эффективности и безопасности ММФ и АЗА в качестве поддерживающей терапии люпус-нефрита (ЛН).

Методы. Были проведены систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических испытаний, в которых ММФ и АЗА использовали в качестве поддерживающей терапии ЛН. Мета-регрессия была использована для изучения причин неоднородности.

Результаты. Были выбраны четыре рандомизированных клинических испытания и одно долгосрочное исследование для детального анализа. Никаких существенных различий между ММФ и АЗА не было найдено в период стойкой ремиссии, при рецидиве, почечной недостаточности, повышении уровня креатинина или в случаях смерти. Однако отмечалась высокая гетерогенность в дизайне исследований, дозе препаратов и лечении в предыдущей фазе индукции. Значительно более низкие показатели прекращения в связи с нежелательными эффектами отмечались в группе ММФ, относительный риск (ОР) 0,60 (95% ДИ 0,41–0,88), но со значительным риском систематической ошибки (Эггер-тест, $p = 0,012$). Желудочно-кишечные проявления чаще (комбинированный ОР 1,68; 95% ДИ 1,06–2,68) и лейкопения реже наблюдались в группе ММФ (комбинированный ОР 0,14; 95% ДИ 0,05–0,42).

Заключение. Имеющиеся данные не подтверждают превосходства ММФ или АЗА в качестве поддерживающей терапии ЛН. Тем не менее высокая неоднородность исследований, включенных в анализ, делает это утверждение дискутабельным.

Раннее назначение высокой дозы розувастатина для предупреждения контрастированной нефропатии при остром коронарном синдроме: результаты исследования PRATO-ACS

Leoncini M., Toso A., Maioli M. et al. Early High-Dose Rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome: Results From the PRATO-ACS Study (Protective Effect

of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome)

J. Am. Coll. Cardiol. 2014 Jan 7; 63 (1): 71-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.105. Epub 2013 Sep 26. (Original) PMID: 24076283

Цель. Это исследование ставило целью определить, оказывает ли розувастатин профилактический эффект в предотвращении развития контрастированного острого повреждения почек (КИ-ОПП), если его назначить в дополнение к стандартным превентивным мерам.

Обоснование. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и высоким риском КИ-ОПП роль статинов в предотвращении поражения почек остается неопределенной.

Методы. Пациенты с ОКС без элевации ST, которым планировалось проведение коронарографии, были рандомизированы на 2 группы: те, кто получал розувастатин (40 мг при поступлении, а затем 20 мг/день — группа статинов, $n = 252$), и те, кто не лечился статинами (контрольная группа, $n = 252$). КИ-ОПП было определено как увеличение концентрации креатинина $\geq 0,5$ мг/дл или ≥ 25 % выше базовой концентрации в течение 72 ч после контрастного исследования.

Результаты. Заболеваемость КИ-ОПП в группе статинов была значительно ниже, чем в контрольной группе (6,7 против 15,1 %; отношение шансов 0,38; 95% ДИ 0,20–0,71; $p = 0,003$). 30-дневная частота нежелательных сердечно-сосудистых и почечных осложнений (смерть, диализ, инфаркт миокарда, инсульт или продолжающееся поражение почек) была значительно ниже в группе статинов (3,6 против 7,9 % соответственно, $p = 0,036$). Кроме того, лечение статинами при поступлении было связано с более низким уровнем смерти или случаев несмертельного инфаркта миокарда на протяжении последующих 6 месяцев наблюдения (3,6 против 7,2 % соответственно, $p = 0,07$).

Выводы. Высокие дозы розувастатина, назначаемые пациентам с ОКС, которым намечена ранняя инвазивная процедура (коронарография), могут предотвратить развитие КИ-ОПП и улучшить краткосрочный клинический исход. ■

УКРАЇНА ВІДЗНАЧИЛА ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ НИРКИ

14 березня у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика відбулася науково-практична конференція «Хронічні хвороби нирки і віковий аспект», що в Україні стала однією з головних подій у рамках глобальної ініціативи — Всесвітнього дня нирки. Захід привернув увагу лікарів і фармацевтів до захворювань, які стрімко виходять у число основних причин смерті та втрати працездатності.

П'ятий рік поспіль кафедра нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика стає офіційним учасником Всесвітньої програми Міжнародного товариства нефрологів (ISN) та Міжнародної федерації

ниркових фондів (IFKF), яка проводить низку суспільних і науково-практичних заходів у понад 100 країнах світу. Участь у конференції взяли більш як двісті професіоналів із різних регіонів України, які отримали унікальну нагоду обмінятися досвідом і дістати доступ до найостанніших новинок у лікуванні хронічних хвороб нирок. Цього року основний акцент Всесвітнього дня нирки припав на роль процесів старіння в розвитку ниркових патологій. Адже серед людей віком понад 65 років від них страждають до 30 %. Спів організатори події, а це, крім Академії, також Міністерство охорони здоров'я України, Українська національна діалізна асоціація та інші фахові організації, залишилися задоволені заходом.

Із доповідями виступили Л.А. Пиріг, академік НМАН України, член-кор. НАН України, проф. — «Геронтологічні аспекти клінічної нефрології»; Д.Д. Іванов, зав. кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика — «Ураження нирок при АГ і діабеті: вікові особливості антигіпертензивного лікування»; В.З. Нетяженко, член-кор. НАМН України, зав. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, головний терапевт МОЗ України — «Практичні аспекти порушень системи плазматичного тромбоцитарного гомеостазу у хворих на ГХ із супутньою мікроальбумінурією різних вікових груп»; І.Л. Кучма, зав. відділення нефрології і гемодіалізу Олександрійської клінічної міської лікарні м. Києва — «Особливості нирково-замісної терапії у літніх пацієнтів»; С.В. Кушніренко, доцент кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика — «Анемія при ХХН: вікові і гендерні особливості діагностики і лікування»; М.Д. Іванова, канд. мед. наук, НМУ імені О.О. Богомольця — «Медикаментозна підтримка пацієнтів, які отри-





мують НЗТ»; Р.О. Зогроб'ян, проф., зав. відділення трансплантації нирки ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України — «Трансплантація нирки у літніх пацієнтів»; С.В. Кушніренко, доцент кафедри нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика; А.И. Бойко, провідний науковий спеціаліст ДУ «Інститут урології НАМН України» — «Сечокам'яна хвороба: концепція урологічної і нефрологічної допомоги»; В.П. Денисенко, проф. відділу нефрології Національного інституту терапії ім. Л.П. Малої (м. Харків) — «Роль і місце фітотерапії в профілактиці і лікуванні ХХН»; О.Й. Жарінов, проф., зав. кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика — «Ураження нирок у пацієнтів з ІХС і цукровим діабетом після ревааскуляризації»; О.М. Корж, проф., зав. кафедри загальної практики — сімейної медицини ХМАПО — «Проблема прихильності пацієнтів до лікування»; Є.П. Свіщенко, проф., зав. відділення гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» — «Ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію у віковому аспекті»; Д.Д. Іванов, проф. зав. кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика — «Діабет і інфекції сечових шляхів»; Ю.М. Гурженко, д-р мед. наук, проф. — «Сучасні методи лікування неспецифічних уретритів».

За словами проф. Д. Іванова, цього року конференція збрала велику кількість учасників, і те, що є тенденція до зростання, свідчить про дедалі більшу вагомість проблеми ниркових хвороб, але, на щастя, також і про зростання усвідомлення цього серед колег.

Учасники конференції також узяли участь в опитуванні щодо доцільності державної оплати для потенційних донорів нирок. Зарубіжні нефроло-

ги пропонують її як альтернативу довічному діалізу, дорогій для бюджету і обтяжливій для пацієнтів процедурі. Запровадження оплати донорства зеконормило б державні кошти і підвищило якість життя хворих. В анонімному опитуванні взяли участь понад 200 лікарів, 85 % із них висловилися за впровадження оплати донорства.

Однією з акцій у рамках Всесвітнього дня нирки став також заклик почати день склянкою чистої води і розповісти про це в соцмережах. «Споживання достатньої кількості високоякісної води має велике значення для профілактики хвороб нирок, — розповіла Яна Матвійчук, генеральний директор компанії «Арена КС», організаційного партнера конференції. — Але для ініціаторів Дня це, насамперед, спосіб привернути увагу до серйозної медичної і соціальної проблеми».

Орієнтація на глобальний рівень задала тон неформальній атмосфері заходу. Аудиторія, крім нових знань і сертифіката на їх підтвердження, отримала задоволення від спілкування і нових знайомств. Лічені учасники поїхали додому без фото на згадку з колегами, організаторами і головним «ідеологом» заходу — проф. Д. Івановим.

Конференцію підтримали близько десяти інформаційних партнерів — чільних фахових і популярних медичних видань. Компанія «Біофар-



ма» — провідний український виробник ліків — підтримала ініціативу як срібний спонсор.

До цього заходу було приурочено вихід 3-го видання навчально-методичного посібника «Нефрологія в практиці сімейного лікаря».

Получено ■

ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА З НАБРЯКАМИ

Якщо Ви маєте набряки, що найчастіше виявляються на ногах, зверніться за консультацією до сімейного лікаря, кардіолога або нефролога.

Для самостійної діагностики набряків оцініть приріст маси тіла за останній час, наявність на шкірі ніг слідів від шкарпеток або тісного взуття, припухлість обличчя після сну, важкість при знятті обручки або дискомфорт при зміні взуття ввечері. Притиснувши великим пальцем шкіру на гомілці, Ви зможете самостійно встановити наявність ямки, що свідчить про зайву рідину на ногах. Подальший контроль за набряками полягає у вимірюванні маси тіла щоранку (можливо на вагах із визначенням імпедансу).

Для встановлення можливих причин набряків перевірте значення артеріального тиску, здайте загальний аналіз крові і сечі, проведіть біохімічне дослідження крові на креатинін, сечовину, глюкозу. Зверніть увагу, чи не встаєте Ви вночі в туалет і чи не супроводжується це спрагою. Бажаним є визначення концентрації альдостерону в крові.

Якщо Ви маєте наявний цукровий діабет, хронічне захворювання нирок або серцеву недостатність і у Вас з'явилися набряки, зверніться до спеціаліста. Перевірте також, чи не призначені Вам блокатори кальцієвих каналів і чи не збільшені їх дози, що можуть призводити до появи набряків.

Найчастіше в сучасній медицині для зменшення набряків використовуються торасемід, гіпотіазид (у складі антигіпертензивних препаратів), індапамід, ксіпамід, модуретик та верошпірон (або інспра). Застосування інших препаратів, у тому числі фуросеміду (лазиксу) на даний час обмежене. Якщо Ви приймаєте один із перелічених препаратів, зверніться до лікаря щодо поради зміни дози або самого препарату. Зауважте, що більшість людей не потребує прийому сечогінного препарату вранці натще, препарати можуть прийматися в середині дня. Окрім верошпірону (інспри) не рекомендується приймати препарати понад 6 діб, не забувайте робити перерву на 1–2 дні, про що консультуйтеся із Вашим лікарем.

Якщо разом із сечогінними (окрім верошпірону, інспри і модуретика) Ви приймаєте інгібітор АПФ або сартан, як правило, немає необхідності додатково застосовувати препарати калію. Зауважте, що для підтримання сечогінного ефекту Вам необхідно мати в раціоні харчову сіль 3 г/добу, її жорстке обмеження може спричинити зниження сечогінного ефекту.

*Підготував професор
Д. ІВАНОВ ■*

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

НЕФРОЛОГИЯ		
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. Шулутко. — 256 с.	61,00
Н04029	Все тайны энуреза / И.М. Османов, Е.И. Черноурцкая. — 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
Н04028	Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батушин, П.Е. Повилайтите. — 656 с.	364,00
Н04045	Клинический диализ / Ахмад Сугейл.	307,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

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. Николаичук, 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.) / Иванов 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. Верткин. — 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

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

№ 2 (8), 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

2⁽⁸⁾ 2014

2(8)-2014

ПОЧКИ. НИРКИ



С нами индивидуальный подход

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

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

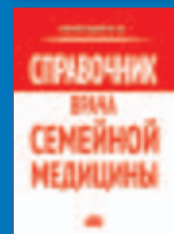
Оплата за издания производится без почтового сбора (цены указаны в бланке заказа).

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 ФОП Заславська Л.М.
ІНН 2411800503, тел. 8(062)-338-21-11
Р/р 26007210019730 в АТ «ПРОКРЕДИТ БАНК», м. Київ
МФО 320984
Є платником єдиного податку 3 групи по ставці 5 %
Адреса: 83102, м. Донецьк, пр. Ленінський, 25/125

Одержувач _____

Адреса: _____

тел.: _____

Замовлення Без замовлення

Рахунок-фактура № 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:	

Всього на суму:
Без ПДВ



Вписав (ла):

Зом 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

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

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

За підтримки:

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

Організатори:



Співорганізатори:



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

Соціальний партнер:
Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics

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 «Ресстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердженого МОЗ України та НАМН України

50 | науково-практичних заходів

! | передбачена видача сертифікатів

600 | українських та зарубіжних доповідачів-експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 | фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

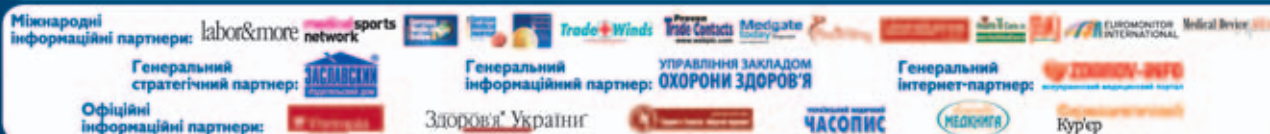
400 | компаній-учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



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@imt.kiev.ua
 З питань участі у Конгресі: ☎ +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua