

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

НИРКИ®

ПОЧКИ KIDNEYS

ЗАСЛАНСЬКИЙ
Издательский дом

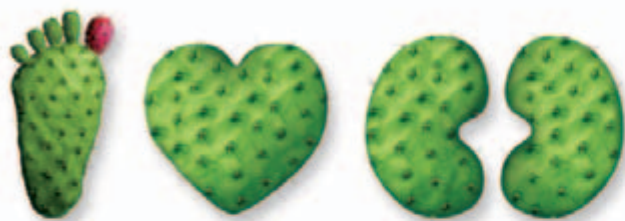
www.mif-ua.com

Том 8, № 1, 2019



Тренуй свій мозок

Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 19.03.2018 р.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



Не рекомендовано

використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застоїну серцеву недостатність.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладенням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Противпоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, дозу АДЕНУРІКУ® можна підвищити до 120 мг 1 раз на добу. **Ниркова недостатність.** Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) ефективність та безпеність лікарського засобу вивчені недостатньо. Для перорального застосування, АДЕНУРІК® застосовується перорально незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напад) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції мали, у більшості випадків, легкий та середній ступінь тяжкості. Не рекомендовано використання фебуксостату у хворих на ішемічну хворобу серця та/або застоїну серцеву недостатність. **Категорія вільпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні – Фон Хейден ГмбХ, Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Аденурік®, затвердженої зі змінами наказом МОЗ України № 506 від 19.03.2018 р. Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Р.П. № UA/13527/01/01, UA/13527/01/02

Аденурік.® є зареєстровано торгівельною маркою Teijin Pharma Limited, Tokyo, Japan



Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика

Нирки

Флагман нефрології

Почки

Флагман нефрологии

Kidneys

The leadership of nephrology

Рoчки

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 8, № 1, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, PИHЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «Наукова періодика України», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Journals (DOAJ), NLM-catalog, OpenAIRE, JIC index, ROAD

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 8, № 1, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Передплатний індекс 68277



Співзасновники:

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор
Завідуюча редакцією

*Заславський О.Ю.
Курпінченко Н.В.*

Адреси для звертань

З питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу ма-
сової інформації КВ № 20596-10396ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 24.02.2014 р.*

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 12.05.2015 р. № 528.*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет рішенням ученої ради НМАПО імені П.Л. Шупика від
13.02.2019 р., протокол № 2*

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 11,16.
Зам. 2019-kidneys-27. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:
04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Нирки»)
www.mif-ua.com
http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Київ)

Корж О.М. (Харків)

Курята О.В. (Дніпро)

Одинець Ю.В. (Харків)

Пасечніков С.П. (Київ)

Пиріг Л.А. (Київ)

Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)

Levtchenko E. (Бельгія)

Rostaing L. (Франція)

Tsakiris D. (Греція)

Unger C. (Німеччина)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та
іншої інформації, використаної в публікації, несе автор.
Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в ці-
лому або частково статей, ілюстрацій або інших матері-
алів дозволені тільки при попередній письмовій згоді
редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі
права захищені.

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2019
© Іванов Д.Д., 2019
© Заславський О.Ю., 2019

По́чки

Kidneys

**Specialized Reviewed
Practical Scientific Journal**

Volume 8, № 1, 2019

DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019

ISSN 2307-1257 (print)

ISSN 2307-1265 (online)

Subscription index 68277 (in Ukraine)



Co-founders:
**Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Ivanov D.D.
Zaslavsky O.Yu.**

**Editorial Director
Managing Editor**

*Zaslavsky O. Yu.
Kuprinenko N. V.*

Correspondence addresses

Subscription department:

info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department:

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian, Russian and English

*Registration certificate KB № 20596-10396ПР. Issued by State
Registration Service of Ukraine 24/02/2014.*

*The journal is entered into the list of specific scientific publishings
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order
of Ministry of Health of Ukraine dated 12/05/2015, № 528.*

*Recommended for publication and circulation via the Internet
on the resolution of Scientific Council of Shupyk National Medi-
cal Academy of Postgraduate Education dated 13/02/2019,
Protocol № 2*

Folio 60x84/8. Printer's sheet 11,16.

Order 2019-kidneys-27. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Kidneys Journal)

www.mif-ua.com

http://kidneys.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief
Dmytro D. Ivanov**

Editorial Board

Diadyk O.O. (Kyiv)

Korzh O.M. (Kharkiv)

Kuryata O.V. (Dnipro)

Odynets Yu.V. (Kharkiv)

Pasechnikov S.P. (Kyiv)

Pyrig L.A. (Kyiv)

Cannata-Andia Jorge B. (Spain)

Levtchenko E. (Belgium)

Rostaing L. (France)

Tsakiris D. (Greece)

Unger C. (Germany)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, 2019

© Ivanov D.D., 2019

© Zaslavsky O.Yu., 2019

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 7

Тема номеру

*Иванов Д.Д., Rostaing Lionel*Диуретики и новые возможности
в нефропротекции 9

Оригінальні статті

Кушніренко С.В.

Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок 15

*Савицька Л.М.*Додаткові діагностичні можливості проби
із водно-сольовим навантаженням у пацієнтів
з хронічною хворобою нирок I-III стадії 31*Родіонова В.В., Бойко О.О., Туренко О.А.,
Денисенко О.О.*Предиктори розвитку і прогресування
серцевої недостатності в додіалізних хворих
із хронічною хворобою нирок 37*Філіпец Н.Д., Иванов Д.Д., Гоженко А.І.*Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової
системи як основний патогенетичний напрям
медикаментозної нефропротекції 42

Сучасна фармакотерапія

*Иванов Д.Д.*Імунопрофілактика рецидивуючих
інфекцій сечових шляхів 48

Настанови

*Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola,
Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca,
Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang,
Francesco Orso, Patrick Rossignol, Marco Metra,
Gerasimos Filippatos, Petar M. Seferovic, Frank
Ruschitzka, Andrew J. Coats*Застосування діуретиків при застійній серцевій
недостатності: офіційна заява Асоціації
серцевої недостатності Європейського
товариства кардіологів 53

Contents

Editor's Page

Appeal of Editor-in-Chief 7

Cover Story

*D.D. Ivanov, Lionel Rostaing*Diuretics and advanced features
of nephroprotection 9

Original Articles

S.V. Kushnirenko

Hyperkalemia and chronic kidney disease 15

*L.M. Savytska*Additional diagnostic capabilities
of water-salt loadings in patients
with chronic kidney disease stage I-III 31*V.V. Rodionova, O.O. Boyko, O.A. Turenko,
O.O. Denisenko*Predictors of chronic heart failure development
and progression in pre-dialysis patients
with chronic kidney disease 37*N.D. Filipets, D.D. Ivanov, A.I. Gozhenko*Renin-angiotensin-aldosterone system blockers
as the main pathogenetic approach of drug
nephroprotection 42

Modern Pharmacotherapy

*D.D. Ivanov*Immunoprophylaxis of recurrent urinary tract
infections 48

Guidelines

*Wilfried Mullens, Kevin Damman, Veli-Pekka Harjola,
Alexandre Mebazaa, Hans-Peter Brunner-La Rocca,
Pieter Martens, Jeffrey M. Testani, W.H. Wilson Tang,
Francesco Orso, Patrick Rossignol, Marco Metra,
Gerasimos Filippatos, Petar M. Seferovic, Frank
Ruschitzka, Andrew J. Coats*The use of diuretics in heart failure
with congestion — a position statement
from the Heart Failure Association
of the European Society of Cardiology 53

На допомогу практикуючому лікарю

<i>Іванов Д.Д.</i>	
Нова ера діалізу: розширений гемодіаліз (HDx)	73

Огляд

<i>Мельник А.А.</i>	
Дисфункція щитовидної залози и захворювання нирок	79

Для наших пацієнтів

Стоматологічна допомога людям з хронічною хворобою нирок	90
---	----

Офіційна інформація

Програма курсу лікування ХХН в умовах обмежених ресурсів	91
X ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»	93

Вимоги до оформлення статей	95
--	----

To Help the Practitioner

<i>D.D. Ivanov</i>	
New era of dialysis: expanded haemodialysis (HDx)	73

Review

<i>O.O. Melnik</i>	
Thyroid dysfunction and kidney diseases	79

For Our Patients

Dental care for people with chronic kidney disease	90
---	----

Official Information

Course program CKD treatment in low resource settings	91
X anniversary International Medical Forum "Innovations in medicine — the health of the nation"	93

Guidelines for Submitting Articles	95
---	----

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки:



Президента України



Кабінету Міністрів України



Офіційна підтримка:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Під патронатом:



Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я



Національна академія медичних наук України

Організатори:



НМАПО імені П. Л. Шупика



Компанія LMT

Офіційний партнер:

IME

**17–19 квітня
2019 року**

КРАЇН << 35 65 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 800 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Міжнародний виставковий центр
м. Київ, Броварський пр-т, 15,
станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

- ✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**
- ✓ **Науково-практичні заходи**
- ✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua



З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

WWW.HCM.IN.UA



Шановні колеги!

Слоган цього номера — «Тренуй свій мозок». До нього така притча¹, в якій присутня математика.

Мандрівний монах прийшов з важливою звісткою в чуже місто. Він хотів передати її тільки самому правителю. Як не наполягали придворні міністри, щоб чернець вручив їм цю звістку, він залишався твердим і непохитним.

Минуло чимало часу, перш ніж монах, нарешті, був представлений візиру і з часом самому князю. Правитель дуже зрадів вісті, яку приніс монах, і надав йому можливість вибрати за своїм бажанням будь-

яку винагороду. На загальний подив, мандрівник попросив 100 кийових ударів особисто від рук князя.

Отримавши перші п'ять ударів, монах закричав:

— Зупиніться! Я повинен дотримати обіцянки і поділитися своєю нагородою. Половину нагороди, 50 палиць, повинен отримати візир. Половину половини — придворні міністри, кожен по п'ять. По десять палок повинні отримати стражники, які мене пропустили за десяту частину винагороди. А своє я вже отримав.

Князь сповна «нагородив» усіх.

Порахуйте самі... та перегляньте <https://www.youtube.com/watch?v=hE39N-UDA8o&t=1s> і ставте лайки)))

З вами, професор Д.Д. Іванов ■

¹<https://bolsunov.com/kontakty.html>



УДК 616.61-616-08-039.33

DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157790

Иванов Д.Д.¹, Rostaing Lionel²¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, FranceD.D. Ivanov¹, Lionel Rostaing²¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France

Диуретики и новые возможности в нефропротекции

Diuretics and advanced features of nephroprotection

Резюме. В статье рассмотрены наиболее часто используемые в нефрологии диуретики, схемы и дозы их применения. Особое внимание уделено новому классу сахароснижающих препаратов (глифлозины), которые способны оказывать нефропротективное действие у больных с диабетической нефропатией, а также, вероятно, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, не страдающих сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: диуретики; хроническая почечная недостаточность; петлевые диуретики; ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа; нефропротекция

Abstract. The most frequently used diuretics in nephrology, and the scheme and dosages used for their prescription are considered. Attention is focused on a new class of hypoglycemic drugs (gliflozins) that can provide nephroprotection to patients with diabetic nephropathy, and probably those with chronic kidney disease without diabetes mellitus type 2.

Keywords: diuretics; chronic kidney disease; loop diuretics; sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; nephroprotection

Выделение мочи относится к ведущей функции почек. Внезапное прекращение диуреза является признаком их острого повреждения. Напротив, постоянное умеренное снижение выделения мочи характеризует хроническую болезнь почек (ХБП). Риски возникающей при ХБП гипергидратации реализуются в повышении артериального давления и развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) (рис. 1) [1].

Как следует из рис. 1, диуретики практически не используются при остром повреждении почек (острой почечной недостаточности), за исключением выраженной гипергидратации. Наоборот, основной терапией отеочного синдрома и/или гипергидратации при ХБП являются ди-

The main function of kidneys is urinary excretion. A sudden arrest of diuresis indicates that the organ is severely injured. Conversely, a constant moderate decrease in urinary excretion is a characteristic of chronic kidney disease (CKD). Overhydration that occurs in CKD manifests as high blood pressure and congestive heart failure (CHF) (Fig. 1) [1].

The Fig. 1 shows that diuretics are rarely used for acute kidney injury unless there is severe overhydration. Conversely, the primary treatment for edema syndrome and/or over-hydration in CKD is the use of diuretics; however, their clinical effec-

© «Нирки» / «Почки» / «Kidneys» (Роčki), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Иванов Дмитрий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

уретики, клиническая эффективность которых ограничена длительностью их действия и выраженностью эффекта перераспределения жидкости между сосудами и тканями.

В связи с этим небезынтересными явились результаты исследования превентивной роли водной нагрузки у пациентов с ХБП, которые показали отсутствие органосохраняющей способности воды. Среди взрослых с хроническим заболеванием почек тренировка по увеличению потребления воды по сравнению с обычным потреблением не замедляла снижение функции почек через 1 год [2].

Напротив, при ХБП актуальным является контроль лишней жидкости за счет регулярного использования диуретиков в связи с постоянным/персистирующим снижением водовыделительной функции почек. Диуретическая терапия при ХБП осуществляется преимущественно при помощи антагонистов альдостерона (альдактон, эплеренон) и петлевых диуретиков (торасемид, ксипамид) [3].

Идеальный диуретик должен действовать все время суток, за исключением сна, давать стойкое выделение мочи без формирования резистентности к нему и не нарушать значимо баланс жидкости между сосудами и тканями. Эти свойства на примере трех наиболее часто применяемых в нефрологии петлевых диуретиков представлены в табл 1.

Главными причинами смертности пациентов с ХБП являются сердечно-сосудистые события, к которым приводят гипертензия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В их развитии особую роль играет гипергидратация, поэтому постоянная диуретическая терапия является одной из главных составляющих ведения таких пациентов. Для лечения ХСН традиционно предпочтение отдается немедленной форме высвобождения торасемида (IR). Это связано с тем, что все исследования, доказавшие неоспоримые преимущества торасемида перед фуросемидом, проведены исключительно с использованием обычной неретардированной формы препарата (исследование TORIC 1) [4]. Более того, в исследовании TORAFIC 2 [5] не удалось обнаружить преимущества торасемида SR перед обычным фуросемидом в отношении влияния на прогноз у пациентов с ХСН. Пикообразный натрийурез для торасемида IR отмечен через 3 и 6 часов после приема, для торасемида SR — через 9, 12 и 15 часов после приема, он скорее негативен для клинической практики, чем несет в себе какие-либо преимущества.

Стандартной практикой для пациентов с ХБП и гипергидратацией является постоянный прием антагони-

тивности is restricted by duration of usage and intensity of fluid redistribution between vessels and tissues. In this regard, results have demonstrated the preventive role of coaching to increase water intake in patients with CKD. The CKD WIT (Chronic Kidney Disease Water Intake Trial) randomized clinical trial was conducted in 9 centres in Ontario, Canada, from 2013 until 2017. Patients had stage 3 chronic kidney disease (eGFR 30–60 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria or macroalbuminuria) and a 24-hour urine volume of less than 3.0 L. In adults with CKD, coaching to increase water intake compared with coaching to maintain the same water intake did not significantly slow the decline in kidney function after 1 year [2].

In contrast, in CKD, the main issue is the control of excess fluid through regular intake of diuretics because of decreased renal-water excretion. Diuretic therapy in CKD is mainly carried out using aldosterone antagonists (aldactone, eplerenone) and loop diuretics (torasemide, xipamide) [3].

Ideal diuretic use should last throughout the day, except when sleeping, and should provide regular urine flow without developing resistance. It should not significantly affect fluid balance between vessels and tissue. Table 1 shows some of the properties of three commonly used loop diuretics.

The main causes of death of patients with CKD include cardiovascular events caused by hypertension and heart failure (HF). Over-hydration can be a contributory factor, that is why continuous diuretic therapy is needed to treat such patients. Traditionally, immediate release (IR) torasemide is preferred to treat CHF: in the TORIC study, there was a proven advantage to use the non-retarded form of torasemide compared to furosemide [4]. In comparison, in the TORAFIC study [5], there was no advantage to torasemide SR over furosemide for patients with CHF. Peak-shaped natriuresis was observed 3 and 6 hours after intake of torasemide IR, whereas natriuresis was observed 9, 12, and 15 hours after taking torasemide SR. Clinically torasemide SR have no benefit to treat CKD.

The routine treatment for patients with CKD and over-hydration includes the continuous use of aldosterone antagonists (mild around-the-clock

<p>Внезапное прекращение диуреза: острое повреждение почек</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диуретики противопоказаны, рекомендовано поддержание эуволемии
<p>Хроническая задержка жидкости: хроническая болезнь почек</p> <ul style="list-style-type: none"> • Показана длительная диуретическая терапия (петлевые диуретики и антагонисты альдостерона), следует избегать сосудистой гиповолемии

Рисунок 1. Виды и тактика лечения при нарушении водовыделительной функции почек

<p>Sudden arrest of diuresis: acute kidney injury</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuretics are contraindicative; euvolemia maintenance is recommended
<p>Chronic fluid retention: chronic kidney disease</p> <ul style="list-style-type: none"> • Long-term diuretic therapy is recommended (loop diuretics and aldosterone antagonists), vascular hypovolemia should be avoided

Figure 1. Types of renal water excretion disorders and their management

ста альдостерона (мягкий контроль жидкости в течение суток) и 5–10 мг торасемида в монорежиме или в сочетании с ксипамидом в средних терапевтических дозах с «выходными днями» для восстановления чувствительности рецепторов к петлевому диуретику [3].

Диуретическая терапия *per se* помогает уменьшить кардиоваскулярные риски и сердечно-сосудистую заболеваемость, но не сохраняет функцию почек, т.е. не относится к ренопротекторному лечению. В определенной мере антагонисты альдостерона усиливают действие блокаторов рениновой системы, поэтому рассматриваются вместе как ингибция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Их постоянный прием ограничивается нередко возникающей гиперкалиемией (более 5,5 ммоль/л по европейским рекомендациям и более 5,0 ммоль/л по американским). Профилактикой гиперкалиемии является использование минимальной дозы антагониста альдостерона (25 мг) или совместное использование антагонистов альдостерона с калиевыми биндерами (полистиролсульфонат натрия, циклосиликат циркония, патиномер).

Поистине прорывным в совмещении диуретического эффекта и ренопротекции стало установление свойства ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров (Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Это послужило основанием для включения их в рекомендации второй линией после метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и СН или ХБП [6].

Как реализуется эффект нефропротекции у этих пациентов? Принято считать, что через модуляцию (повы-

fluid control) and low-dosage torasemide as a monotherapy or combined with xipamide at a median therapeutic dose: patients are given so-called “off days” to recover receptor sensitivity to loop diuretics [3].

Diuretic therapy helps reduce cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity, but does not maintain renal function, i.e., it is not considered a reno-protective therapy. Aldosterone antagonists, to some extent, potentiate the renin inhibitor and together are considered as renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors. Continuous intake of these drugs is restricted because of increased hyperkalemia (> 5.5 mmol/L according to European recommendations, and > 5.0 mmol/L according to American specifications). Preventive measures against hyperkalemia include using a minimum dose of 25 mg or the co-use of aldosterone antagonists and potassium binders (sodium polystyrene sulfonate, zirconium cyclosilicate, patiromer).

The combination of diuretics and reno-protection is considered a breakthrough since identifying the properties of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) in patients with type 2 diabetes mellitus. This has made this drug a second choice (after metformin) for patients with type 2 diabetes mellitus and HF or CKD [6].

How is nephroprotection realized in these patients? It can be achieved through modulation (tonicizing) of afferent arterioles. Thus, SGLT2 inhibitors

Таблица 1. Сравнительная характеристика диуретиков

Наименование	Длительность эффекта, часы	Формирование резистентности	Быстрое перераспределение жидкости между сосудами и тканями	Примечание
Фуросемид	4	Да	Да	Для ургентной терапии и при резко сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), не сочетаем с торасемидом
Торасемид	6–8	Да (нет — при высоком натрийуретическом пептиде, например, при ХСН)	Да	Для диуретического эффекта важна нормонатриемия
Ксипамид	8–12	Да	Да/нет	Сочетаем с торасемидом

Table 1. Comparative analysis of diuretics

Item	Duration of effect, hours	Resistance formation	Fast fluid redistribution between vessels and tissues	Importance
Furosemide	4	Yes	Yes	Used for urgent therapy and effective in rapidly decrease GFR; it cannot be combined with torasemide
Torasemide	6–8	Yes (but no if the level of natriuretic peptide is high, for example, in CHF)	Yes	Normonatremia is important for diuretic effect
Xipamide	8–12	Yes	Yes/no	Can be combined with torasemide

шение тонуса) приводящей артериолы. Таким образом, ингибиторы SGLT2 снижают избыточный приток крови к гломеруле, а блокаторы РААС улучшают отток крови из гломерулы. В результате нефрон, как структурно-функциональная единица, нормализует свою функцию и суммарная функция почек сохраняется.

Остается открытым вопрос о возможности использования ингибиторов SGLT2 у пациентов без сахарного диабета. Хорошо известна клиническая модель изолированной почечной глюкозурии с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью, которая обусловлена главным образом мутациями в гене котранспортера-2 натрия-глюкозы (SGLT2) [7]. Ген SGLT2 локализован в p11.2 в хромосоме 16. Он состоит из 14 отдельных экзонов, охватывающих приблизительно 7,7 геномной ДНК, и кодирует 672 аминокислотных белка SGLT2. Глюкозурия у этих пациентов может варьировать от < 1 до > 150 г/1,73 м² в день (нормальное значение от 0,03 до 0,3 г/день). В целом почечная глюкозурия является доброкачественным состоянием и не требует какой-либо специфической терапии [8].

Можно предположить, что развитие гипогликемии у пациентов с ХБП, в особенности с нарушенной толерантностью к глюкозе, не будет частым побочным эффектом при приеме ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров. В клинике в настоящее время наблюдаются несколько пациентов с ХБП без диабета, которые получают канаглифлозин 10 мг и действительно имеют лучший контроль баланса жидкости в организме, чем при терапии петлевыми диуретиками и антагонистами альдостерона. Более того, наши предварительные результаты указывают, что ключевую роль в контроле гипергидратации с помощью диуретиков у пациентов с ХБП играет функциональный почечный резерв в диапазоне рСКФ 60–30 мл/мин и его взаимосвязь с уровнем урикемии [3, 9–11].

Резюмируя вышеприведенное, сообщаем о практике использования диуретиков в нашей клинике (рис. 2).

Пациент с ХБП с целью ренопротекции в качестве базовой терапии получает блокатор ренин-ангиотензиновой системы (блокаторы рецепторов ангиотензина — БРА или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ИАПФ) независимо от наличия артериальной гипертензии. При нормотензии это маленькая доза

reduce excessive blood flow to the glomerulus, and RAAS inhibitors promote better blood outflow from the glomerulus. As a result, the nephron regains normal function and total kidney function is improved.

The unclarified issue is the possibility of prescribing SGLT2i to patients that do not suffer from type 2 diabetes mellitus. There is a clinical model of isolated renal glucosuria with an autosomal dominant inheritance pattern and incomplete penetrance, which is caused mainly by mutations in the sodium-glucose co-transporter 2 gene [7]. This gene is localized in p11.2 in chromosome 16. It consists of 14 different exons that cover about 7.7 of the genomic DNA and codes for 672 amino acid proteins. Glycosuria in patients ranges from 1 to 150 g/L/1.73 m² per day (normal values are 0.03–0.3 g/day). In general, renal glycosuria is a benign state and does not require a specific therapy [8].

Development of hypoglycemia in patients with CKD, especially with impaired glucose tolerance, may not be a common side effect associated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. We are currently monitoring some patients with CKD and without diabetes mellitus who are receiving canagliflozin 10 mg/day and have better fluid balance control; this treatment is more effective than loop diuretic therapy combined with aldosterone antagonists. Our preliminary findings indicate a key role for functional renal reserve with GFR ranging from 60–30 mL/min. In addition, it is interrelated with uremia and the possible control of over-hydration using diuretics in patients with CKD [3, 9–11].

Figure 2 describes the use of diuretics in our clinic (Fig. 2).

For the purpose of reno-protection, a patient with CKD receives a renin-angiotensin system blocker (ARB or ACEI) as a basic therapy, regardless of whether a patient has arterial hypertension. In normotension, the patient takes one small dose of ARB/ACEI at bedtime that does not lower blood pressure; in hypertension, the patient takes a therapeutic dose of ARB/ACEI. In hyperten-



Рисунок 2. Тактика диуретической терапии при ХБП

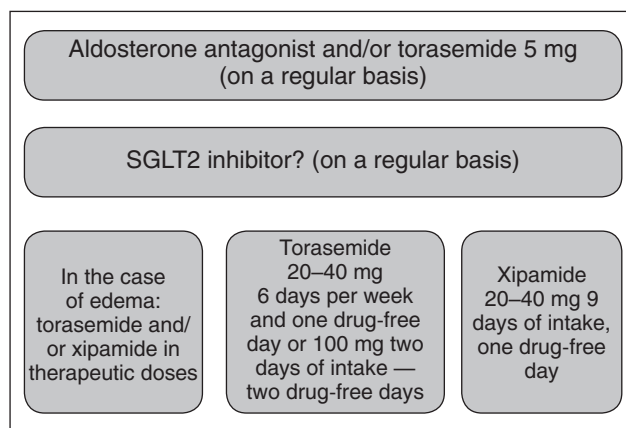


Figure 2. Diuretic therapy in CKD

БРА/ИАПФ однократно на ночь, не снижающая артериальное давление, при наличии гипертензии — терапевтическая доза БРА/ИАПФ. При наличии гипертензии терапия БРА/ИАПФ дополняется антагонистом альдостерона (и торасемидом в дозе 5 мг), обеспечивая более полный контроль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Если пациент имеет диабет 2-го типа или принято решение о возможности использования ингибитора SGLT2, то обеспечивается комбинированный эффект ренопротекции, при котором модифицируется тонус приносящей и выносящей артериолы клубочка. Наличие видимых отеков или гипергидратации, документируемой, например, по импедансу, предполагает дополнительно использование петлевых диуретиков, а именно торасемида и/или ксипамида. Режимы их назначения определяются целью, которую ставит клиницист: диуретический эффект (торасемид 20–40 мг 6 дней в неделю, один — перерыв, ксипамид 20–40 мг 9 дней, один — перерыв), выраженный диуретический эффект при резистентных отеках (торасемид 100–200 мг, два дня — прием, два — перерыв, ксипамид 80 мг, 6 дней — прием, один — перерыв).

Приглашаем к обсуждению специалистов.

Конфликт интересов. Не заявлен. ■

sion, ARB/ACEI therapy is used in combination with an aldosterone antagonist (and torasemide 5 mg) to provide better control over the renin-angiotensin-aldosterone system. If a patient has type 2 diabetes mellitus or it has been decided to use the SGLT2 inhibitor, the combined effect of renoprotection is provided and many afferent and efferent glomerular arterioles are modified.

Evident edema or over-hydration can involve the use of loop diuretics, torasemide, and/or xipamide in particular. The goal set by clinicians is to determine the ideal treatment regimen: i.e., to achieve a diuretic effect (torasemide 20–40 mg, 6 days per week, one drug-free day; xipamide 20–40 mg, 9 days, one drug-free day) and a significant diuretic effect in resistant edema (torasemide 100–200 mg, 2 days intake, two drug-free days; xipamide 80 mg, 6 days intake, 1 drug-free day).

We invite experts to join this discussion.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. ■

Список литературы/References

- Mullens W., Damman K., Harjola V.P., Mebazaa A., Brunner-La Rocca H.P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* — 2019. — Jan 1. doi: 10.1002/ehj.1369.
- Clark W.F., Sontrop J.M., Huang S.H. et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial // *JAMA.* — 2018, May 8. — 319 (18). — 1870-1879. doi: 10.1001/jama.2018.4930.
- Ivanov D.D., Gozhenko A.I., Savitskaya L.N. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve // *Kidneys.* — 2018. — Vol. 7, 4. — 238-244.
- Cosin J., Díez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2002. — 4. — 507-13.
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study // *Clinical Therapeutics.* — 2011. — Vol. 33, Issue 9. — 1204-1213.
- Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. Consensus report by the ADA and EASD // *Diabetes Care.* — 2018 Sep. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Otsson-Laakso E., Tuomi T., Forsén B., Gullström M., Groop P.H., Groop L. et al. Influence of Familial Renal Glycosuria Due to Mutations in the SLC5A2 Gene on Changes in Glucose Tolerance over Time // *PLoS One.* — 2016. — 11 (1). — e0146114.
- DeFronzo R.A., Davidson J.A., Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012 Jan. — 14 (1). — 5-14.
- Ivanov D.D. RAS antagonists correct hyperfiltration in DKD stage 1 // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2018. — 33 (5). — 5-15.
- Ivanov D.D., Sinjchenko O.V., Golovach I.Yu., Bevzenko T.B., Ivanova M.D. THU0687 The impact of urate-lowering therapy on kidney function (IMPULSKF): preliminary results // *Annals of the Rheumatic Diseases.* — 2018. — 77 (Suppl. 2). — 537-537.
- Ivanov D., Ivanova M., Bevzenko T. Febuxostat improves GFR and BP in non-diabetic adults with CKD 2–3: 6-year treatment and follow-up // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2018. — Vol. 33, 5.

Получено/Received 03.01.2019 ■

Іванов Д.Д.¹, Lionel Rostaing²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Госпітальний центр Університету Гренобль-Альпи, м. Гренобль, Франція

Диуретики й нові можливості нефропротекції

Резюме. У статті розглянуті найбільш часто використовувані в нефрології диуретики, схеми й дози їх застосування. Особливу увагу приділено новому класу цукрознижувальних препаратів (гліфлозини), що здатні справляти нефропротективну дію у хворих із діабетичною нефропатією, а та-

кож, імовірно, у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які не страждають від цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: диуретики; хронічна ниркова недостатність; петльові диуретики; інгібітори натрій-глюкозних котранспортерів 2-го типу; нефропротекція

Кушніренко С.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Гіперкаліємія і хронічна хвороба нирок

Резюме. Хронічна гіперкаліємія є одним з ускладнень хронічної хвороби нирок (ХХН), що часто зустрічається, провіщає поганий прогноз і потребує ретельного лікування нефрологом. Сучасні стратегії, спрямовані на профілактику й лікування гіперкаліємії, як і раніше, не є оптимальними, про що свідчить відносно висока поширеність гіперкаліємії в пацієнтів, які перебувають в умовах стабільної нефрологічної допомоги і навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень, коли краще лікування й моніторинг є обов'язковими. Мета даного огляду полягала у виявленні й обговоренні ряду невідірешених питань щодо ведення хронічної гіперкаліємії при ХХН. Розглянуті теми, що викликають клінічну зацікавленість: діагностика, зв'язок з основними супутніми захворюваннями ХХН, терапія інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ефективність сучасного дієтичного й фармакологічного лікування, потенційна роль різних поколінь калієвих біндерів.

Ключові слова: гіперкаліємія; хронічна хвороба нирок; калієві біндери; огляд

Поширеність гіперкаліємії, як повідомляється в останніх дослідженнях, коливається від 1 до 50 % і в основному залежить від порогового рівня калію (К) у сироватці крові. Крім того, її поширеність корелює із залишковою функцією нирок, зниження якої є важливою умовою розвитку й підтримання хронічної гіперкаліємії. Додатковими опціями-модифікаторами гіперкаліємії є етіологічні/супутні захворювання при хронічній хворобі нирок (ХХН), а саме цукровий діабет (ЦД) і серцева недостатність (СН), і застосування першої лінії препаратів для лікування хронічної хвороби нирок — інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), особливо при комбінованому застосуванні.

Відносно велика поширеність гіперкаліємії в пацієнтів зі стабільною нефрологічною допомогою, навіть в ідеальних умовах рандомізованих досліджень із кращим лікуванням і моніторингом, вказує на те, що нинішні стратегії, спрямовані на профілактику й лікування гіперкаліємії, не є оптимальними. Терапевтичне питання стає ще більш критичним при розгляді прогностичної цінності високих рівнів сироваткового калію (СК) [1, 2]. Дійсно, ризик смертності підвищується вже навіть при гіперкаліємії малого ступеня (табл. 1) [3], припускається, що рівень СК $\geq 5,0$ ммоль/л повинен

привертати увагу нефролога, тому що він вірогідно становить потенційну небезпеку щодо подальшого збільшення СК до рівнів спрацьовування фатальних аритмій [2, 4–12]. Крім того, можливо, що гіперкаліємія здатна відігравати непряму роль у прогресуванні ХХН до стадії діалізу, диктуючи виведення нефропротекторних агентів — антагоністів РААС (антиРААС) [13]. І нарешті, гіперкаліємія є основним драйвером щодо ініціації діалізу.

Діагностика гіперкаліємії

Визначення гіперкаліємії варіює. СК $> 5,0$ ммоль/л вказує на дисбаланс калію. Для визначення ступеня тяжкості застосовуються довільні порогові значення: легка ($> 5,0$ ммоль/л), середня ($> 5,5$ ммоль/л) і тяжка ($> 6,0$ ммоль/л) гіперкаліємія. Така інтерпретація застосовується у США [14]. Європейські порогові значення виглядають таким чином: легка ($K^+ = 5,5–5,9$ ммоль/л), середня ($K^+ = 6,0–6,4$ ммоль/л), тяжка ($K^+ \geq 6,5$ ммоль/л). Гіперкаліємію поділяють на гостру й хронічну (табл. 2) [15]. Гостра гіперкаліємія являє собою подію, що відбувається протягом декількох годин або діб і зазвичай потребує невідкладного лікування. Хронічна гіперкаліємія розвивається протягом декількох тижнів або місяців, може бути постійною або розвиватися

періодично і потребує постійного амбулаторного лікування. Необхідні повторні, послідовні виміри рівня СК, щоб визначити, чи гіперкаліємія є стійкою, чи є тимчасовим явищем. Багато факторів впливають на гомеостаз калію.

Яка кількість зразків крові необхідна для діагностики гіперкаліємії при ХХН?

Немає єдиної думки щодо того, скільки тестів, які показують збільшення СК, необхідно виконати для виявлення клінічно значимої гіперкаліємії. За принципами KDIGO рекомендують вимірювання калію протягом 1 тижня після початку антиРААС-терапії або титрування дози в пацієнтів зі зниже-

ною нирковою функцією. Аналогічно відповідно до принципів KDIGO 2008 року рекомендується вимірювання СК перед початком антиРААС-терапії, між 1–2-м тижнями і в подальшому — після кожного збільшення дози.

Незалежно від призначення антиРААС-терапії рандомізовані дослідження оцінювали поширеність хронічної гіперкаліємії на основі однієї вибірки, у той же час в останніх рандомізованих контрольованих дослідженнях проводили лабораторні аналізи мінімум двічі для того, щоб констатувати зміни, які можуть бути інтерпретовані для активного лікування гіперкаліємії [10, 16, 17].

Одне з останніх досліджень у пацієнтів із ХХН продемонструвало, що виявлення гіперкаліємії

Таблиця 1. Основні обсерваційні дослідження, опубліковані за останні 5 років, з проблеми поширеності гіперкаліємії за рівнем швидкості клубочкової фільтрації

Дослідження	Установи	Розмір вибірки	рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	Поширеність гіперкаліємії, %	Вживаність залежно від рівня К
Hayes [21]	Ниркова клініка	1227	37,0	7,7 (К > 5,3)	↓ для К > 5,5
Drawz [14]	Лікарня ветеранів	13 874	46,5	2,5 (К ≥ 5,5)	Недоступно
Sarafidis [48]	Клініка низької ШКФ	238	14,5	54,2 (К > 5,0) 31,5 (К ≥ 5,5) 8,4 (К ≥ 6,0)	Недоступно
Nakhoul [42]	Реєстр ХХН в клініці Клівленда	36 359	47,0	11,0 (К > 5,0) 3,3 (К > 5,5)	↓ для К > 5,0
Luo [34]	Система охорони здоров'я	55 266	< 60	14,9 (К 5,0–5,4) 3,9 (К 5,5–5,9) 1,1 (К ≥ 6,0)	↓ для К > 5,0
Chang [10]	Система охорони здоров'я	155 695	< 60	5,3; 19,0; 9,4 для < 2, 2 і < 4. ≥ 4 К тест/рік (К > 5,0)	Не доступно
Hughes [23]	Загальна популяція	9651	80,0	2,8 (К ≥ 5,0)	↓ для К ≥ 5,0
Betts [7]	Medicare 2014	120 933	< 60	9,4 — ХХН 3; 19,5 — ХХН 4; 18,5 — ХХН 5; 52,8 на діалізі (К > 5,0)	Недоступно
Nunez [43]	Серцева недостатність	2164	62,0	5,6 (К > 5,0)	↓ для К > 5,0
Collins [11]	Інтегровані мережі охорони здоров'я США	911 698	3/без ХХН (рШКФ < 60)	8,3 — ЦД 9,1 — ССН 11,5 — ХХН 13,1 — у комбінації	↓ для К ≥ 5,0

Таблиця 2. Гостра й хронічна гіперкаліємія

Гостра гіперкаліємія	Хронічна гіперкаліємія
Викликана ненормальним чистим виходом калію з клітин, часто через травму, метаболічний ацидоз (залежить від етіології), гемолітичні стани	Викликана погіршенням екскреції калію і/або підвищенням навантаження калієм
Потребує негайної уваги, кардіомоніторингу, невідкладної медичної допомоги, можливо, діалізу	Потребує постійного менеджменту в корекції основних порушень балансу калію, нефармакологічних і фармакологічних інтервенцій
Цілі менеджменту: індукувати перерозподіл калію і виведення, відновлення нормальної електрофізіології клітинної мембрани, запобігти серцевій аритмії	Цілі менеджменту: індукувати перерозподіл калію і виведення, щоб запобігти розвитку або повторенню гіперкаліємії, контролювати вживання калію за допомогою дієти

збільшується зі збільшенням числа тестів на визначення СК [11]. Зокрема, у пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) від 30 до 44 мл/хв/1,73 м² чотири і більше лабораторних аналізи за рік протягом 3-річного періоду спостереження виявили СК > 5 ммоль/л у 54 % пацієнтів, а 22 % мали СК > 5,5 ммоль/л. Крім того, поширеність гіперкаліємії значно збільшується при зниженні ШКФ і застосуванні антиРААС-терапії.

Тому хоча б одноразове тестування СК може ідентифікувати пацієнтів із ризиком розвитку хронічної гіперкаліємії, особливо з більш розвинутою ХХН і введеними антиРААС-препаратами, тестування щонайменше двічі на рік, мабуть, є розумним підходом до правильного виявлення хронічної гіперкаліємії. Оцінка СК у пацієнтів із ХХН стає необхідною перед початком антиРААС-терапії, через 1–2 тижні після початку і при кожному збільшенні дози.

Електрокардіограма для стратифікації тяжкості гіперкаліємії

Гіперкаліємія часто перебігає безсимптомно, але пацієнти можуть скаржитися на такі неспецифічні симптоми, як серцебиття, нудота, біль у м'язах, слабкість або парестезія. Помірна й особливо тяжка гіперкаліємія можуть привести до кардіотоксичності й летального кінця.

Хронічна гіперкаліємія легко діагностується за допомогою звичайних лабораторних тестів, звертають увагу на виключення псевдогіперкаліємії (табл. 3) [18].

Брадикардія є ранньою ознакою гострої тяжкої гіперкаліємії, що потребує підвищення рівня інформованості, особливо в діалізних відділеннях. При хронічній гіперкаліємії брадикардія зустрічається рідко через дію адаптаційних механізмів, моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) дозволяє отримати клі-

нічне уявлення про тяжкість відхилень, пов'язаних із калійзалежними змінами серцевого ритму.

Класичний перелік прогресуючих змін ЕКГ, пов'язаних із гіперкаліємією:

- депресія сегмента ST;
- розширення інтервалу PR;
- розширення інтервалу QRS;
- втрата P-хвилі;
- синусоїдальна картина — зловісний розвиток

і провісник шлуночкової фібриляції й асистолії [19, 20].

Проте часто рівень СК погано корелює із серцевими проявами. У ретроспективному огляді тільки 16 із 90 випадків відповідали критеріям змін ЕКГ, що відображають гіперкаліємію. Тому ЕКГ може бути застосована тільки для підтримки при стратифікації ризику в пацієнтів із тяжкою гіперкаліємією [21]. Дійсно, хоча ЕКГ вважається основним інструментом для діагностики гіперкаліємії, це спрацює тільки в 40–50 % хронічних гіперкаліємічних пацієнтів.

Основні фактори ризику гіперкаліємії при ХХН

Факторами ризику розвитку гіперкаліємії при ХХН є: зниження ШКФ, олігурія й анурія, вживання калію, метаболічний ацидоз, гемоліз, застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ЦД, СН, захворювання периферичних судин, похилий вік, тубулопатії з провідним синдромом гіперкаліємії (табл. 4) [15, 22–24].

Тубулопатії з провідним синдромом гіперкаліємії — це псевдогіпоальдостеронізм: I тип — аутосомно-рецесивний або аутосомно-домінантний, II тип — аутосомно-домінантний (синдром Gordon), III тип — транзиторий; синдром Spitzer — Weinstein; дистальний нирковий каналцевий метаболічний ацидоз з гіперкаліємією IV типу (НКА IV типу) [25].

Таблиця 3. Детермінанти псевдогіперкаліємії

Причина	Пояснення
Механічний фактор	Джгут, що застосовується протягом тривалого періоду часу, стиснення кулака, травматична венопунктура, енергійне змішування або надмірна відцентрова сила зразків
Хімічний фактор	Антисептики, що містять етанол
Температура	У зразках, що піддавались впливу низької (2–8 °C) або вищої кімнатної температури, може відбутись виток калію
Час	Відкладена обробка може привести до витоку калію
Фактори/захворювання пацієнтів	Страх перед венопунктурою/гладі, як наслідок, з ним гіпервентиляція (навіть протягом декількох хвилин) пов'язані з гострим респіраторним алкалозом і значною гіперкаліємією. Тромбоцитоз і хронічний лімфолейкоз можуть привести до підвищення рівня калію
Різне	Невірні контрольні діапазони плазми або неправильне маркування, забруднювачі, такі як калійвмісні рідини для внутрішньовенного введення

Причини гіперкаліємічного НКІV туну (Rodriguez-Soriano J., 2002):

I. Первинний гіперкаліємічний НКА:

1. Гіперкаліємія раннього віку (транзиторна).

II. Вторинний гіперкаліємічний НКА:

1. Мінералокортикоїдна недостатність:

а) за відсутності захворювань нирок (хвороба Аддісона, ізольований гіпоальдостеронізм, вроджена гіперплазія надниркових залоз);

б) гіпореніємічний гіпоальдостеронізм у пацієнтів із діабетичною нефропатією, системним червоним вовчаком, СНІД-нефропатією;

в) гіпореніємічний гіпоальдостеронізм у пацієнтів із гострим гломерулонефритом.

2. Мінералокортикоїдна резистентність:

а) при генетичних захворюваннях;

б) при хронічних інтерстиціальних нефропатіях (обструктивна уропатія, медулярно-кістозна хвороба, медикаментозний інтерстиціальний нефрит, відторгнення ниркового трансплантата, нефропатія при зловживанні анальгетиками, СНІД-нефропатія).

3. Гіперкаліємія, викликана медикаментами:

а) порушення вироблення реніну й альдостерону (інгібітори циклооксигенази, ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), гепарин);

б) інгібітори ниркової екскреції калію (калій-зберігаючі діуретики, триметоприм, циклоспорин А, пентамідин);

в) порушення розподілу калію (антагоністи інсуліну, наперстянка, β-адренолітики).

Терапія інгібіторами РААС — ефективна й потенційно гіперкаліємічна

Клінічні практичні настанови KDIGO 2012 щодо визначення й контролю ХХН рекомендують використання блокаторів рецепторів ангіотензи-

ну (БРА) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в дорослих з діабетом або без діабету з ХХН та екскрецією альбуміну із сечею > 300 мг/24 год або протеїнурією > 500 мг/24 год (1В). Ця рекомендація ґрунтується на доведеній нефропротекторній ефективності антиРААС-терапії в протеїнуричних пацієнтів. Наступний метареґресійний аналіз підтримав цей аргумент, продемонструвавши, що ризик термінальної стадії ниркової недостатності знижується на 24 % на кожні 30 % зменшення альбумінурії з клінічно значимим ефектом антиРААС-терапії [26]. Позитивний ефект цих препаратів щодо затримки термінальної стадії ниркової недостатності також був підтверджений метааналізом рандомізованих клінічних досліджень [27]. Слід відмітити, що антиРААС-терапія надає переваги для виживання. Аналіз у великій когорті пацієнтів похилого віку із ХХН 3-ї ст. і альбумінурією фактично показав, що антиРААС-терапія знижує ризик смертності на 19 % [28]. Цей висновок поширюється й на інші стадії ХХН. Аналіз дослідження LIFE у пацієнтів із гіпертонічною хворобою з «легкою» ХХН показав, що рівень захисту від серцево-судинних захворювань був пропорційним ступеню зниження альбумінурії [29]. Отже, препарати антиРААС, як вказують сучасні рекомендації, є основними медикаментозними засобами, що застосовуються для покращення ниркового прогнозу в протеїнуричних пацієнтів. Настанови ідентифікують рівень протеїнурії 0,5 г/добу як основну мету антипротеїнуричної терапії. Проте майже половина пацієнтів, які отримують стабільну нефрологічну допомогу, включно з антиРААС-терапією, не досягають цієї мети в нефрологічних клініках, незважаючи на докази того, що навіть резидуальна протеїнурія пов'язана зі значним надлишковим ризиком розвитку термінальної стадії ниркової недостатності [30, 31].

Таблиця 4. Хронічні ризик-фактори для гіперкаліємії при ХХН

Ризик-фактор	Дія
Вживання калію	Збільшення вживання калію з їжею із заміниками солі, збагаченими калієм, корисною для серця дієтою й трав'яними добавками
Метаболічний ацидоз	Зсув калію з внутрішньоклітинного до позаклітинного простору
Інгібітори РААС	Лікування ІАПФ і БРА блокує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему і викликає зниження сироваткового альдостерону
Діабет	Дефіцит інсуліну й гіпертонус, викликані гіперглікемією, сприяють нездатності диспергувати високе гостре калієве навантаження у внутрішньоклітинному просторі
Серцева недостатність	Зниження ниркової перфузії, застосування інгібіторів РААС або антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів
Коронарні артерії й захворювання периферичних судин	Застосування інгібіторів РААС, оксидативний стрес, атеросклероз
Похилий вік	Зниження активності реніну в плазмі й рівнів альдостерону плазми з віком, а також часте застосування нестероїдних протизапальних препаратів у цій групі населення

Таблиця 5. Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний з цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН

Дослідження	Характеристика пацієнтів	N	Лікування	Період спостереження, роки	Вплив на ниркові наслідки		Асоціація з ризиком гіперкаліємії			
					ПСК	ХХН 5-ї ст.	Визначення	Частота в групі блокади РААС	Частота в контрольній групі	Порівняння
Collaborate study group trial	ЦД 1-го типу з явною нефропатією	409	Каптоприл (25 мг 3 р. на добу) або плацебо	3	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	1,4 %	0 %	Невірогідно
REENAL	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1513	Лозартан (50–100 мг/добу) або плацебо	3,4	↓	↓	K ≥ 5,5 ммоль/л	24,2 %	12,3 %	CP 2,0; 95% ДІ 1,56–2,57
IDNT	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1715	Ірбесартан (300 мг/добу), або амлодіпін (10 мг/добу), або плацебо	2,6	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	18,6 %	6 %	P < 0,001 проти плацебо
REIN-2	Недіабетична протеїнурична ХХН	352	Раміприл (5 мг/добу) або плацебо	1,25	↓	↓	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється	Не повідомляється
AASK	Афроамериканці з гіпертензивним нефрозом склерозом	1094	Раміприл (2,5–10 мг/добу), або метопролол (50–200 мг/добу), або амлодіпін (5–10 мг/добу)	3,0–6,1	↓	↓	K ≥ 5,5 ммоль/л	2,45 випадку на 100 пацієнтів на місяць	1,33 випадку на 100 пацієнтів на місяць	ІАПФ проти БКК: CP 7,0; 95% ДІ 2,29–21,39. ІАПФ проти ББ: CP 2,85; 95% ДІ 1,5–5,42
Беназеприл для покращення ниркової недостатності	Недіабетична протеїнурична ХХН	224	Беназеприл (20 мг/добу) або плацебо	3,4	↓	↓	K ≥ 6,0 ммоль/л	5,4 %	4,5 %	Невірогідно

Примітки: тут і в табл. 6: ПСК — подвоєння сироваткового креатиніну; CP — співвідношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; БКК — блокатори кальцієвих каналів; ББ — бета-блокатори.

Таблиця 6. Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив подвійної блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН

Дослідження	Характеристика пацієнтів	N	Лікування	Період спостереження, роки	Вплив на ниркові наслідки		Асоціація з ризиком гіперкаліємії			
					ПСК	ХХН 5-ї ст.	Визначення	Частота в групі блокади РААС	Частота в контрольній групі	Порівняння
ONTARGET	Встановлене кардіоваскулярне захворювання або високий ризик ЦД	25,620	Раміприл (10 мг/добу), або телмісартан (80 мг/добу), або їх комбінація	4,6	↑	↑	$K \geq 5,5$ ммоль/л	1,29 випадку на 100 пацієнтів на рік	0,74 випадку на 100 пацієнтів на рік	$P < 0,001$ порівняно з монотерапією
ALTITUDE	ЦД 2-го типу, ХХН, кардіоваскулярне захворювання або обидва	8651	Аліскірен (300 мг/добу) або плацебо на фоні терапії з ІАПФ або БРА	2,7	Немає різниці	Немає різниці	$K \geq 6,0$ ммоль/л	11,2 %	7,2 %	$P < 0,001$ порівняно з монотерапією
VA-NEPHRON-D	ЦД 2-го типу з явною нефропатією	1448	Лізиноприл (10–40 мг/добу) або плацебо на фоні терапії з лозартаном (100 мг/добу)	2,2	Немає різниці	Немає різниці	$K \geq 6,0$ ммоль/л	6,3 випадку на 100 пацієнтів на рік	2,6 випадку на 100 пацієнтів на рік	СР 2,8; 95% ДІ 1,8–4,3, $P < 0,001$ порівняно з монотерапією

Побічні ефекти антиРААС-терапії обмежують її застосування. Зокрема, це клінічно значиме гостре ураження нирок (ГУН), що залежить від погіршення ШКФ, унаслідок ішемічної нефропатії, яка часто не діагностується й зустрічається менше ніж у 2 % пацієнтів із ХХН [32]. Частіше, ніж ГУН, зустрічається гіперкаліємія — від 5 до 40 %, крім того, вона є основним фактором відміни антиРААС-терапії [5, 13].

Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив блокади РААС на ниркові наслідки і пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН, наведені в табл. 5 [33]. У дослідженні IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 1715 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу отримували згідно з рандомізацією ірбесартан (300 мг/добу), амлодипін (10 мг/добу) або плацебо протягом 2,6 року. Частота гіперкаліємії (визначається як рівень СК $\geq 6,0$ мЕкв/л) становила 18,6 % у пацієнтів, які отримували ірбесартан, порівняно з групою плацебо, у якій відповідний показник дорівнював 6 % ($p < 0,001$) [34]. У дослідженні RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) 1513 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу шляхом рандомізації отримували лозартан (50–100 мг/добу) або плацебо, обидва призначались як доповнення до звичайної антигіпертензивної терапії. Лозартан збільшував ризик гіперкаліємії, і у 24,2 % пацієнтів реєструвався рівень СК $\geq 5,5$ мЕкв/л [35]. Ефект блокади РААС на баланс калію також продемонстровано в пацієнтів із недіабетичною ХХН у дослідженні AASK (African American Study of Kidney Disease). У дослідженні 1094 пацієнти з гіпертензивним нефросклерозом і макроальбумінурією рандомізовані з призначенням одного з трьох антигіпертензивних препаратів: β -блокатор метопролол у дозі 50–200 мг/добу; ІАПФ раміприл у дозі 2,5–10 мг/добу; блокатор кальцієвих каналів амлодипін у дозі 5–10 мг/добу. До початку лікування частота гіперкаліємії становила 11,2 % при ШКФ ≤ 40 мл/хв/1,73 м² і 1,6 % при ШКФ > 40 мл/хв/1,73 м². Лікування раміприлом асоціювалося з високим ризиком гіперкаліємії порівняно з амлодипіном (співвідношення ризиків (СР) 7,00; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,29–21,39) і метопрололом (СР 2,85; 95% ДІ 1,5–5,42) [36].

Основні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінюють вплив подвійної блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів з протеїнуричною ХХН, наведені в табл. 6 [33]. У дослідженні ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) 25 620 пацієнтів із високим профілем кардіоваскулярного ризику були рандомізовані таким чином: раміприл (10 мг/добу), телмісартан (80 мг/добу) або їх комбінація. Тривалість дослідження становила 56 місяців. Частота гіперкаліємії (визнача-

лася як рівень СК $\geq 5,5$ мЕкв/л) була вищою при комбінованій терапії порівняно з монотерапією [37]. У дослідженні ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) 8651 пацієнт з ЦД 2-го типу, ХХН, кардіоваскулярним захворюванням були рандомізовані таким чином: аліскірен (300 мг/добу) або плацебо на додаток до стандартної терапії ІАПФ або БРА. Це дослідження було передчасно припинено через надлишковий ризик гіпотензії (12,1 % проти 8,3 %, $p < 0,001$) і гіперкаліємії (11,2 % проти 7,2 %, $p < 0,001$) у групі подвійної блокади РААС [38]. Дослідження VA-NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) також було передчасно припинено через проблеми безпеки. 1448 пацієнтів із нефропатією на тлі ЦД 2-го типу лікувались лізіноприлом (10–40 мг/добу) або плацебо на фоні терапії лозартаном (100 мг/добу). Комбінована терапія асоціювалася з 70% надлишковим ризиком ГУН (СР 1,70; 95% ДІ 1,3–2,2) і в 2,8 раза вищим ризиком гіперкаліємії (СР 2,8; 95% ДІ 1,8–4,3) [39]. Коли VA-NEPHRON-D дослідження було закрито, подвійна блокада РААС продемонструвала сильну тенденцію щодо зниження ризику термінальної стадії ниркової недостатності порівняно з монотерапією. Ця тенденція передбачає потенційний сигнал для ренопротекції з комбінованою терапією.

Результати вищеперерахованих основних рандомізованих контрольованих досліджень, що оцінювали вплив блокади РААС на ниркові наслідки й пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії, стали підставою для таких рекомендацій із Настанов KDIGO: не пропонуйте антагоніст РААС людям із ХХН рутинно, якщо до його призначення концентрація калію в сироватці перевищує 5,0 ммоль/л (2008 р., із поправками 2014 р.). Якщо гіперкаліємія виключає використання антиРААС, оцініть,

визначте й призначте лікування з метою усунення інших відомих факторів, що викликають гіперкаліємію, після чого знов перевірте концентрацію калію в сироватці крові. Відмініть антагоністи РААС, якщо концентрація калію в сироватці крові зростає до 6,0 ммоль/л або більше, і припиніть застосування інших препаратів, що можуть спричинити гіперкаліємію.

Отже, можна зробити висновок, що в протеїнуричних пацієнтів антиРААС-терапія титрується для максимального зменшення протеїнурії в пацієнтів із ХХН і має тверде патофізіологічне обґрунтування й доведена нефропротекторну ефективність. У клінічній практиці спроби досягнення мети лікування обмежуються багаторівневими рятувальними механізмами, а також побічними ефектами, серед яких основним є гіперкаліємія.

Сучасне дієтичне й фармакологічне лікування гіперкаліємії, потенційна роль різних поколінь калієвих біндерів

Поетапний практичний підхід менеджменту гіперкаліємії в нефрологічних клініках відображено в табл. 7 [3, 40]. Лікування є багатогранним, основними його складовими є моніторинг із ретельним переглядом ліків, що потенційно збільшують СК, і дієтичне консультування.

Національний нирковий фонд (NKF) у кращій практиці з управління гіперкаліємією при ХХН пропонує такі резюме втручань (дані наведені в табл. 8) [15].

У пацієнтів із недіалізною ХХН 1–5-ї ст. NKF пропонує необмежене вживання калію (90–120 ммоль/добу) як рекомендовану добову норму в загальній популяції, якщо не виникає гіперкаліємії [41]. Вживання калію повинно бути обмежено до 2,7–3,1 г/добу в пацієнтів, які отримують гемодіаліз,

Таблиця 7. Поетапний підхід до гіперкаліємії у хворих на ХХН

Рівень СК, ммоль/л	Лікування
< 5,0	Надати інформацію, щоб уникнути надмірного вживання калію з їжею
> 5,0	Посилити контроль за СК і перевірити наявність гіперкаліємічних не-антиРААС-препаратів
	Корекція метаболічного ацидозу, якщо присутній
	Розглянути питання про зниження дози антагоністів РААС
> 5,5	Знизити або зупинити антиРААС-терапію
	План дієтичного консультування
	Оптимізувати діуретичну терапію
	Застосування калієвих біндерів
> 6,5	Зупинити антиРААС-терапію
	Зробити ЕКГ
	У випадку персистенції СК > 7,5 ммоль/л почати внутрішньовенне введення (бікарбонат, інсулін + глюкоза, кальцію глюконат) і, врешті-решт, діалізну терапію

Таблиця 8. Резюме втручань, що застосовуються для гострого й хронічного лікування гіперкаліємії

Лікування	Шлях введення	Початок і тривалість	Механізм	Коментарі
1	2	3	4	5
6,8 ммоль кальцію, що відповідає до 10 мл CaCl (10%)* або 30 мл розчину глюконату кальцію (10%)	Внутрішньовенно (гостре лікування)	1–3 хв 30–60 хв	Потенціальна стабілізація мембрани	Не впливає на рівень сироваткового калію. Ефект, що вимірюється нормалізацією електрокардіографічних змін. Доза може бути повторна, якщо не відмічено ніяких ефектів. З обережністю рекомендується пацієнтам, які отримують дігосин
50–250 мл гіпертонічного розчину (3–5%)**	Внутрішньовенно (гостре лікування)	5–10 хв –2 год	Потенціальна стабілізація мембрани	Ефективно тільки в пацієнтів з гіпонатріємією
50–100 мл бікарбонату натрію	Внутрішньовенно (гостре лікування) або перорально (хронічне лікування)	5–10 хв –2 год	Перерозподіл	Натрій може погіршити існуючу гіпертонію і серцеву недостатність. Ефективність ставиться під сумнів при гострому лікуванні пацієнтів, які отримують діаліз
10 од. звичайного інсуліну	Внутрішньовенно (гостре лікування)	30 хв 4–6 год	Перерозподіл	Введення з 50 г глюкози внутрішньовенно, щоб запобігти гіпоглікемії
Агоністи β_2 -рецепторів: 10–20 мг аерозолу (небулайзерний) або 0,5 мг в 100 мл 5% розчину декстрози у воді (внутрішньовенно)	Внутрішньовенно або розпилюючи (обидва — гостре лікування)	30 хв 2–4 год	Перерозподіл	Ефект не залежить від інсуліну й альдостерону. Обережно в пацієнтів із захворюванням коронарних артерій
40 мг фуросеміду або еквівалентна доза іншого петльового діуретика. Більш високі дози можуть знадобитися в пацієнтів із прогресуючою ХХН	Внутрішньовенно (гостре лікування) або перорально (хронічне лікування)	Варіює, поки існує діурез, або довше	Екскреція	Петльові діуретики для гострих втручань. Петльові або тіазидні діуретики для хронічного ведення; петльовий діуретик при ШКФ < 40 мл/хв/1,73 м ² . Може бути неефективним у пацієнтів зі зниженою ШКФ
Флудрокортизон ацетат \geq 0,1 мг (до 0,4–1,0 мг на добу)	Перорально (хронічне лікування)	–	Екскреція	У пацієнтів із дефіцитом альдостерону можуть знадобитися більші дози для ефективного зниження рівня калію. Може виникнути затримка натрію, набряк і гіпертонія, кардіоваскулярні захворювання
Катіонообмінні смоли. Полістиролсульфонат натрію 25–50 г	Перорально або ректально (або гостре, або хронічне лікування) із сорбітолом або без нього	1–2 год \geq 4–6 год	Екскреція	Було повідомлено про випадки некрозу кишечника, які можуть бути фатальними, та інші серйозні побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту. Може викликати гіпокаліємію й порушення електролітного балансу. Не може застосовуватися в екстрених випадках. Обережно в пацієнтів із серцевою недостатністю за рахунок навантаження натрієм
Катіонообмінний полімер. Патіромер 8,4; 16,8 або 25,2 г	Перорально (або гостре, або хронічне лікування)	7 год –48 год	Екскреція	Зв'язується з багатьма іншими пероральними препаратами (дослідження зв'язування <i>in vitro</i>), роздільне дозування інших пероральних препаратів не менше від 6 годин***.

Закінчення табл. 8

1	2	3	4	5
				Не слід застосовувати для невідкладної терапії при небезпечній для життя гіперкаліємії у зв'язку з відтермінованим початком дії. Може призвести до гіпокаліємії або гіпомангіємії
Діаліз	Гемодіаліз (гостре або хронічне лікування). Перитонеальний діаліз (хронічне лікування)	Протягом декількох хвилин. До кінця діалізу або довше****	Видалення	Вплив діалізу на рівень натрію, бікарбонату, кальцію і/або магнію сироватки крові може вплинути на результати. При хронічному гемодіалізі пропущені процедури і 2-денний міждіалізний інтервал можуть мати негативний вплив на результати

Примітки: * — *CaCl* їдкий і може ушкодити периферичні вени; ** — лімітовані дані доступні з клінічних досліджень; *** — клінічні дослідження проводяться для оцінки клінічної значимості взаємодії *in vitro*; **** — ефекти можуть спостерігатися протягом невизначеного періоду часу залежно від вживання калію, яке триває, або клітинного перерозподілу.

і до 3–4 г/добу в пацієнтів, які отримують перитонеальний діаліз. У будь-якому випадку необхідне корегування на підставі рівня СК. Нещодавній огляд запропонував споживання 4,7 г/добу на ранніх стадіях ХХН без ризику гіперкаліємії, на той же час як дієтичне обмеження калію до 2–3 г/добу (приблизно 55–71 ммоль/добу) рекомендується пацієнтам із ХХН із СК > 5,3 ммоль/л [42]. Тому правильне дієтологічне консультування й втручання мають вирішальне значення для пацієнтів із ХХН, щоб вони могли отримати корисні клінічні й метаболічні ефекти разом із добрим нутриційним статусом при обмеженні дієтичного калієвого навантаження у випадках хронічної або рецидивуючої гіперкаліємії.

Отже, безпечно споживання їжі в пацієнтів із ХХН з ризиком гіперкаліємії включає: споживання білка ≤ 0,8 г/кг/добу; споживання солі 5–6 г/добу; споживання фосфату ≤ 700 мг/добу; споживання енергії 30–35 ккал/кг/добу; споживання калію 2–3 г/добу і споживання луку й клітковини 25–30 г/добу.

Калієві біндери

Характеристика калієвих біндерів для лікування гіперкаліємії наведена в табл. 9 [3, 33]. Полістиролсульфонат натрію (ПСН) застосовується упродовж останніх шести десятиріч (затверджений FDA в 1958 році) для лікування хронічної гіперкаліємії шляхом індукції водянистої діареї із залежною втратою калію. ПСН — така, що не абсорбується, органічна натрійвмісна смола для перорального й ректального застосування. Дозування: 15–60 г/добу перорально; 30–50 г/добу ректально. Початок дії через 1–2 години.

Р.І. Georgianos і співавт. вивчали оцінку переносимості й ефективності ПСН для тривалого ведення гіперкаліємії у хворих на ХХН 3–4-ї ст., які стали учасниками дослідження протягом 2010–2016 рр. Оцінювали наявність побічних ефектів, потенцій-

но пов'язаних із застосуванням ПСН, аналізували зміни в електролітному складі сироватки крові до і після призначення ПСН-терапії [43].

У сироватці крові рівень калію знизився з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,001$) при середній тривалості лікування ПСН 15,4 місяця (3–27 місяців). Застосування ПСН було пов'язано з невеликим, але значимим підвищенням в сироватці крові рівня натрію ($139,5 \pm 2,9$ ммоль/л проти $141,2 \pm 2,4$ ммоль/л), тоді як сироватковий кальцій і фосфат залишались незмінними до і після початку ПСН-терапії. Автори зафіксували десять епізодів рецидивуючого підвищення СК $\geq 5,5$ ммоль/л, але жоден не потребував госпіталізації або гострого діалізу. Не відмічено жодного епізоду некрозу товстої кишки або серйозних побічних явищ, пов'язаних із ПСН. Терапія ПСН добре переносилась, тільки 1 із 26 пацієнтів припинив прийом ПСН через шлунково-кишкову непереносимість.

Ризики й переваги ПСН при гіперкаліємії в пацієнтів на підтримуючому діалізі вивчали японські вчені (Nakamura Т. зі співавт.), зокрема адсорбцію калію в пацієнтів, які перейшли від Са-смоли до еквівалентної кількості Na-смоли (група змін) [44]. Також досліджували частоту натрієвого навантаження Na-смолою, у тому числі в пацієнтів, які нещодавно розпочали лікування Na-смолою (нова група старт). Результати дослідження продемонстрували, що середній вміст СК значно знизився з $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,6$ ммоль/л у групі змін і з $5,9 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,6$ ммоль/л — у новій групі. У групі змін не спостерігалось коливань артеріального тиску, збільшення ваги або рівня натрію в сироватці крові, але рівні натрію в сироватці крові нової групи збільшились з $137,4 \pm 2,3$ ммоль/л до $139,0 \pm 2,5$ ммоль/л, хоч і залишались у межах нормального діапазону. Отримані результати продемонстрували переваги Na-смоли в корекції гіперкаліємії.

L. Lepage зі співавт. оцінювали ефективність ПСН у лікуванні пацієнтів із ХХН і легкою гіперкаліємією з рівнем СК 5,0–5,9 ммоль/л. У цілому 33 амбулаторних пацієнти були включені в подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження. Пацієнтам випадковим чином призначали перорально один раз на добу протягом 7 діб плацебо або ПСН 30 г. ПСН перевершив плацебо в зниженні рівня СК (середня різниця між групами –1,04 ммоль/л, 95% довірчий інтервал від –1,37 до –0,71). Більш висока частка пацієнтів у групі ПСН досягла нормокаліємії в кінці лікування порівняно з групою плацебо, але різниця не досягла статистичної значимості. У групі пацієнтів, які отримували ПСН, спостерігалась тенденція до збільшення частоти електролітних порушень і посилення шлунково-кишкових побічних ефектів [45].

J. Batterink зі співавт. вивчали ефективність ПСН у короткостроковому лікуванні пацієнтів загального профілю з гіперкаліємією. Ретроспективне обсерваційне дослідження за період з січня 2011

року по травень 2012 року включало 138 дорослих пацієнтів (72 — у контрольній групі, 66 — у групі лікування) із рівнем СК від 5,0 до 5,9 ммоль/л без хронічної або гострої ниркової недостатності або нещодавніх змін у лікуванні або дієті, які б впливали на рівень СК. Для більшості пацієнтів у групі лікування пероральна доза становила 15 або 30 г ПСН. Різниця між контрольною й групою лікування щодо середньої зміни СК через 6–24 години після вимірювання індексу калію була статистично значимою в обох непорівняльних ($-0,41 \pm 0,50$ ммоль/л і $-0,58 \pm 0,39$ ммоль/л відповідно; $p = 0,039$) і порівняльних аналізах ($-0,44 \pm 0,29$ ммоль/л і $-0,58 \pm 0,39$ ммоль/л відповідно; $p = 0,026$). Не спостерігалось відмінностей щодо середньої зміни СК між пацієнтами, які отримували 15 і 30 г ПСН ($-0,51 \pm 0,38$ ммоль/л і $-0,66 \pm 0,40$ ммоль/л відповідно; $p = 0,13$) [46].

M. Mistry зі співавт. вивчали дозозалежний ефект ПСН у 118 дорослих пацієнтів — кількісне визначення СК після 15, 30 і 60 г пероральних і 30 г

Таблиця 9. Характеристика калієвих біндерів для лікування гіперкаліємії

Характеристика	Полістиролсульфонат натрію	Патиромер	Натрію-цирконію циклосилікат (ZS-9)
Затверджено FDA	Так (1958)	Так (2015)	Так (2018)
Хімічна структура	Така, що не абсорбується, органічна, натріймістка смола	Такий, що не абсорбується, органічний, вільний від натрію полімер	Такий, що не абсорбується, нерозчинний, неорганічний, натрійвмісний кристалічний силікат
Механізм дії	Неспецифічне зв'язування калію в обмін на натрій	Неспецифічне зв'язування калію в обмін на кальцій	Селективне зв'язування калію в обмін на натрій і водень
Призначення	Перорально або ректально	Перорально	Перорально
Форма випуску	Суспензія в сорбітолі або порошок для розчинення	Суспензія для перорального застосування	Суспензія для перорального застосування
Місце дії	Товстий кишечник	Переважно дистальний відділ товстого кишечника	Увесь кишковий тракт
Початок дії	1–2 години	7 годин	1 година
Дозування	15–60 г/добу перорально; 30–50 г/добу ректально	8,4–25,2 г/добу	10 г 3 рази/добу перші 48 годин з переходом на 10 г/добу. 5–15 г/добу — підтримуюча доза (Lokelma)
Взаємодія з лікарськими засобами	Інтестинальна обструкція при комбінації з алюмінієм гідроксидом. Можливе зниження абсорбції при сумісному застосуванні літію й тироксину. Сумісне застосування з антацидами, що не абсорбуються, і послаблюючими засобами було пов'язане із системним алкалозом	Зниження системного впливу в комбінації з ципрофлоксацином, метформіном, левотироксिनном. Відсутня взаємодія, коли патиромер і ці препарати приймаються з інтервалом 3 години	У доступних на даний час клінічних дослідженнях немає значних взаємодій між лікарськими засобами за участю ZS-9
Загальні побічні дії	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея), гіпернатріємія, гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, об'ємне перенавантаження	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея, метеоризм), гіпокаліємія, гіпомagneмія	Гастроінтестинальні розлади (запор, нудота, блювання, діарея), гіпокаліємія, набряк

ректальних доз ПСН. Вторинним завданням стало порівняння частки пацієнтів, які досягли нормокаліємії після ПСН-доз, між групами і дослідження впливу певних характеристик на відповідну реакцію ПСН-доз. Рівні СК були знижені на 0,39; 0,69; 0,91 і 0,22 ммоль/л після прийому пероральних доз 15, 30 і 60 г і ректальної дози 30 г ПСН відповідно. Більша частка пацієнтів (50 % проти 23 %) залишалась гіперкаліємічною в групі 15 г порівняно з групою 60 г ($p = 0,018$), а всі пацієнти в ректальній групі залишались гіперкаліємічними. У жодного пацієнта не відмічалось постдозової гіпокаліємії. Висновком цього дослідження стало те, що легку гіперкаліємію можна ефективно лікувати одноразовою пероральною дозою 60 г ПСН як монотерапією з мінімальним ризиком гіпокаліємії. Гіперкаліємічні епізоди середнього або важкого ступеня потребують альтернативної терапії. Ефект зниження калію корелює з дозою ПСН і не залежить від індивідуальних особливостей [47].

J.G. Abuelo у своїй публікації піднімає питання лікування тяжкої гіперкаліємії [48]. У автора викликає занепокоєння зменшення застосування багатьма лікарями трьох ключових методів лікування тяжкої гіперкаліємії: бікарбонату натрію, ПСН і гемодіалізу. Після вивчення більш старих звітів і нової інформації він ретельно пояснив безпеку й ефективність цих методів. Зокрема, через ефективність і відносну безпеку ПСН можливо зробити висновок, що якщо гемодіаліз не планується протягом 4 годин, ПСН слід призначати пацієнтам із тяжкою гіперкаліємією після інсуліну й кальцію, альбутеролу й бікарбонату натрію, якщо вони застосовуються. Кишкова непрохідність є протипоказанням до застосування ПСН.

Знижуюча калій реакція на ПСН непередбачувана, хоча більш високі дози зазвичай викликають більше зменшення, ніж більш низькі дози, а доза 60 г знижує калій приблизно на 1,2 ммоль/л (діапазон 0,9–1,7 ммоль/л у різних дослідженнях). Можна очікувати меншої відповіді в пацієнтів, які виділяють калій через руйнування клітин, як це відбувається при рабдоміолізі, і в більш крупних пацієнтів, у яких велика м'язова маса містить більший надлишок загального калію в організмі. Мета полягає в тому, щоб знизити вміст калію в сироватці крові до $\leq 5,5$ ммоль/л, тому 60 г ПСН із 33% сорбітом слід давати, коли калій становить $> 6,5$ ммоль/л. Проте менші або більші дози (наприклад, 90 г) можуть вводитися спочатку залежно від розміру пацієнта й ступеня гіперкаліємії. Рівні СК слід вимірювати кожні 2 години, а дози ПСН слід повторювати до досягнення потрібного рівня калію.

Полістиролсульфонат кальцію (ПСК) — інший доступний біндер калію, перевагою якого перед ПСН є запобігання затримці натрію шляхом захоплення калію в дистальній частині товстої кишки в обмін на кальцій, а недоліком є менший ступінь застосування в нефрологічній практиці з обмеже-

ними даними щодо корисності й переносимості. Yu Mu зі співавт. (публікація 2017 року) досліджували довгострокову ефективність перорального ПСК при лікуванні 247 дорослих пацієнтів з ШКФ 30 ± 15 мл/хв/1,73 м² із легкою гіперкаліємією в амбулаторних умовах [49]. Проводився ретроспективний аналіз амбулаторних пацієнтів із ХХН, яким призначали ПСК протягом > 1 тижня через підвищений рівень СК $> 5,0$ ммоль/л. Пацієнти були розділені на 4 групи залежно від тривалості прийому фіксованої дози ПСК (група 1 — < 3 місяців; група 2 — 3–6 місяців; група 3 — 6–12 місяців; група 4 — > 1 рік). Відповідь визначали як зниження рівня СК ($> 0,3$ ммоль/л) після лікування ПСК. Усі пацієнти отримували невеликі дози ПСК ($8,0 \pm 3,6$ г/добу), а рівень СК знижувався залежно від дози. Рівень СК у всіх пацієнтів значно знизився з $5,8 \pm 0,3$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л при лікуванні ПСК ($p < 0,001$). Частота відповідей становила 79,9; 71,4; 66,7 і 86,8 % у групах 1, 2, 3 і 4 відповідно. Ніяких серйозних побічних ефектів при застосуванні ПСК не відмічалось, хоча запори реєструвались у 19 пацієнтів (8 %). Результати дослідження продемонстрували, що невеликі дози перорального ПСК ефективні й безпечні для контролю легкої гіперкаліємії в пацієнтів із ХХН протягом тривалого періоду часу. Проте інтерпретація даного дослідження обмежена ретроспективним характером аналізу, застосуванням електронних медичних карт, включенням тільки азіатських пацієнтів і відсутністю будь-яких даних про сироватковий кальцій.

Y. Nakayama зі співавт. у 2018 році в журналі «Clinical and Experimental Nephrology» Японського товариства нефрологів опублікували статтю, присвячену порівняльному впливу ПСК і ПСН на мінеральний і кістковий обмін і об'ємне перевантаження в предіалізних пацієнтів із гіперкаліємією [50]. У рандомізованому перехресному дослідженні 20 предіалізних пацієнтів із гіперкаліємією ($> 5,0$ ммоль/л) отримували перорально ПСК або ПСН протягом 4 тижнів. 4-тижневий курс лікування не продемонстрував значної різниці щодо зміни СК порівняно з вихідним рівнем між двома групами пацієнтів. ПСН значно збільшував рівень натрію й натрійуретичного пептиду, знижував рівень сироваткового кальцію й магнію і збільшував рівень інтактного паратиреоїдного гормону, на той час як ПСК сприяв зниженню рівня натрію, інтактного паратиреоїдного гормону й збільшував рівень сироваткового кальцію. ПСК порівняно з ПСН може бути більш безпечним для лікування гіперкаліємії у пацієнтів, оскільки він не викликає гіперпаратиреозу або об'ємного перевантаження.

До схвалення FDA патиромеру в 2015 році і натрію-цирконію циклосилікату (ZS-9) у 2018 році лікування гіперкаліємії залишалось незмінним протягом багатьох років. Ці два нових калієвих біндери мають потенціал для оптимізації контролю хроніч-

ної гіперкаліємії й забезпечують оптимальну терапію препаратами антиРААС [51, 52].

Патиромер — такий, що абсорбується, органічний, вільний від натрію полімер, який зв'язує калій в обмін на кальцій у шлунково-кишковому тракті (переважно в дистальному відділі товстого кишечника), що призводить до збільшення кишкової секреції калію з наступним зниженням рівня СК. Дозування: 8,4–25,2 г/добу.

У дослідженні, проведеному M.R. Weir зі співавт., пацієнти з ХХН 3–4-ї ст. на антиРААС-терапії з рівнем СК від 5,1 до 6,5 ммоль/л отримували патиромер (у початковій дозі 4,2 г або 8,4 г на добу) протягом 4 тижнів (початкова фаза лікування); первинною кінцевою точкою ефективності була середня зміна рівня СК від базового рівня до 4-го тижня [17]. Друга фаза дослідження включала пацієнтів з базовим рівнем СК 5,5–6,5 ммоль/л, у яких рівень знизився до 3,8–5,1 ммоль/л у кінці 4-тижневого лікування патиромером. Ці пацієнти вступили у 8-тижневу рандомізовану фазу виведення, у якій вони або продовжували приймати патиромер, або переходили на плацебо; первинною кінцевою точкою ефективності була різниця між групами за медіаною зміною рівня СК протягом перших 4 тижнів цієї фази.

На початковій стадії лікування серед 237 пацієнтів віком від 18 до 80 років, які отримували патиромер і в яких було заплановано хоча б одне вимірювання калію при плановому візиті після 3-ї доби, середня зміна рівня СК становила $-1,01 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$). На 4-му тижні 76 % (95% ДІ 70–81) пацієнтів досягли цільового рівня СК (3,8–5,1 ммоль/л). Згодом 107 пацієнтів випадковим чином були розподілені на застосування патиромеру (55 пацієнтів) або плацебо (52 пацієнти для рандомізованої фази відміни). Середнє збільшення рівня СК порівняно з вихідним рівнем у цій фазі було вищим при застосуванні плацебо, ніж при застосуванні патиромеру ($p < 0,001$); рецидив гіперкаліємії (СК $\geq 5,5$ ммоль/л) мав місце в 60 % пацієнтів у групі плацебо порівняно з 15 % у групі з патиромером на 8-му тижні ($p < 0,001$). Запор від легкого до помірного ступеня тяжкості був найчастішим небажаним явищем (11 % пацієнтів). Гіпокаліємія зареєстрована в 3 %. Цікаво, що більше від половини учасників дослідження мали ЦД 2-го типу, 42 % — хронічну СН, ШКФ $35,4 \pm 16,2$ мл/хв/1,73 м². Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив майже 65 років. Отже, досліджувана популяція була групою високого ризику й була успішно збережена на антиРААС-терапії.

Аналогічні результати були продемонстровані в довгостроковому клінічному дослідженні у пацієнтів з ЦД 2-го типу (Vakris G.L. зі співавт.) [16]. Це фаза 2 багатоцентрового клінічного дослідження з діапазоном доз (AMETHYST-DN), проведеного в 48 сайтах у Європі з червня 2011 р. по червень 2013 р. з оцінкою патиромеру в 306 амбулаторних пацієнтів

із ЦД 2-го типу (ШКФ 15–60 мл/хв/1,73 м² і рівень СК $> 5,0$ ммоль/л). Усі пацієнти отримували інгібітори РААС до і під час лікування.

Пацієнти були стратифіковані за базовим рівнем СК на групи з легкою або помірною гіперкаліємією й отримували 1 із 3 рандомізованих початкових доз патиромеру: 4,2 г ($n = 74$), 8,4 г ($n = 74$) або 12,6 г ($n = 74$) двічі на добу (легка гіперкаліємія) або 8,4 г ($n = 26$), 12,6 г ($n = 28$) або 16,8 г ($n = 30$) двічі на добу (помірна гіперкаліємія). Патиромер титрували до досягнення і підтримання рівня СК 5,0 ммоль/л або нижче.

Як первинна кінцева точка ефективності розглядалась середня зміна рівня СК від базового значення до 4-го тижня лікування або до початку титрування дози. Основною кінцевою точкою безпеки були небажані явища через 52 тижні. Вторинні кінцеві точки ефективності включали середні зміни рівня СК через 52 тижні.

Усього було рандомізовано 306 пацієнтів. Найменше квадратичне середнє зниження рівня СК порівняно з вихідним рівнем на 4-му тижні або під час титрування першої дози в пацієнтів із легкою гіперкаліємією становило 0,35 ммоль/л для 4,2 г двічі на добу в початковій дозі, 0,51 ммоль/л для 8,4 г двічі на добу в початковій дозі і 0,55 ммоль/л для 12,6 г двічі на добу в початковій дозі. У пацієнтів з помірною гіперкаліємією зниження становило 0,87 ммоль/л для 8,4 г двічі на добу в початковій дозі, 0,97 ммоль/л для 12,6 г двічі на добу і 0,92 ммоль/л для групи з початковою дозою 16,8 г двічі на добу ($p < 0,001$). З 4-го по 52-й тиждень статистично значиме середнє зниження рівня СК реєструвалось щомісячно в пацієнтів із легкою й помірною гіперкаліємією. Протягом 52 тижнів гіпомагніємія (7,2 %) була найбільш частим побічним ефектом, запор легкого і середнього ступеня тяжкості й гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л) мали місце в 6,3 і 5,6 % пацієнтів відповідно. Висновок із даного дослідження: у пацієнтів із гіперкаліємією й діабетичною хворобою нирок початкові дози патиромеру від 4,2 до 16,8 г двічі на добу сприяли статистично значимому зниженню рівня СК через 4 тижні лікування й збереженню його протягом 52 тижнів [16].

P.E. Pergola зі співавт. вивчали ефективність патиромеру у 112 пацієнтів із ХХН (75,9 %), ЦД 2-го типу (82,1 %) із рівнем СК $\geq 5,0$ ммоль/л без їжі або з їжею протягом 4 тижнів [53]. Доза патиромеру була скоригована (максимум 25,2 г/добу) із застосуванням заздалегідь визначеної схеми титрування для досягнення й підтримання калію в заданому діапазоні (3,8–5,0 ммоль/л). Діапазон рівня СК 3,8–5,0 ммоль/л досягнуто на 3–4-му тижні лікування у 87,3 і 82,5 % пацієнтів у групах з їжею і без їжі відповідно. Рівень СК залишався $\geq 3,5$ ммоль/л у всіх пацієнтів. У 5 пацієнтів рівень сироваткового магнію становив $< 1,4$ мг/дл, у тому числі в 4 пацієнтів базовий рівень магнію був меншим від нижньої межі норми. Найпоширенішими побічними явищами

були діарея й запор. Дослідження продемонструвало ефективність патиромеру незалежно від прийому їжі, тим самим вказуючи на потенціал для гнучкості дозування.

Ефективність патиромеру в гіперкаліємічних пацієнтів, які приймають або не приймають інгібітори РААС, вивчали R.A. Kloner зі співавт. [54]. Початкова доза патиромеру становила 8,4 г/добу з корекцією для досягнення й підтримання рівня СК від 3,8 до 5,0 ммоль/л на 3–4-му тижні лікування як первинної кінцевої точки. Демографічні й базові характеристики були однаковими в пацієнтів, які отримували ($n = 67$) і не отримували ($n = 45$) інгібітори РААС. Базовий середній вміст СК становив 5,37 ммоль/л і 5,42 ммоль/л у пацієнтів, які отримували і не отримували інгібітори РААС відповідно. Середні добові дози патиромеру були однаковими — 10,7 і 11,5 г відповідно. Первинна кінцева точка досягнута у 85 % пацієнтів, які отримували інгібітори РААС, і у 84 % пацієнтів без антиРААС-терапії. Від базового рівня до 4-го тижня середня зміна СК становила $-0,67$ ммоль/л і $-0,56$ ммоль/л з інгібіторами РААС і без них відповідно. Побічні ефекти зареєстровані в 39 і 54 % пацієнтів. Найбільш поширеним побічним ефектом виявилась діарея (2 і 11 % відповідно).

Натрію-цирконію циклосилікат (ZS-9) — такий, що не абсорбується, нерозчинний, неорганічний натрійвмісний кристалічний силікат, затверджений FDA у 2018 році. Він забезпечує селективне зв'язування калію в обмін на натрій і водень у кишковому тракті. Дозування: 10 г 3 рази/добу перші 48 годин із переходом на підтримуючу дозу 5–15 г/добу.

У 2015 році в *European Journal of Heart Failure* група авторів опублікувала результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази 3, присвяченого питанню підтримання рівня СК за допомогою ZS-9 у пацієнтів із СН [55]. 94 пацієнти із СН і ознаками гіперкаліємії (рівень СК $\geq 5,1$ ммоль/л) отримували протягом 48 годин ZS-9. 87 пацієнтів (60 отримували антиРААС-терапію), які досягли нормокаліємії (СК 3,5–5,0 ммоль/л), рандомізовані на добову дозу ZS-9 (5, 10 або 15 г) або плацебо протягом 28 діб. Оцінювали середній вміст калію й частку пацієнтів, які підтримували нормокаліємію протягом 8–29 діб після рандомізації. Дози інгібіторів РААС залишались стабільними. Пацієнти на 5, 10 і 15 г ZS-9 підтримували більш низький рівень калію (4,7; 4,5 і 4,4 ммоль/л відповідно), ніж в групі плацебо (5,2 ммоль/л; $p < 0,01$ порівняно з кожною групою ZS-9). Серед пацієнтів, які приймали ZS-9, у більшій частині (83, 89 і 92 % відповідно) зберігалась нормокаліємія порівняно з групою плацебо (40 %, $p < 0,01$ порівняно з кожною групою ZS-9). Отже, порівняно з плацебо всі три дози ZS-9 знижували рівень СК і ефективно підтримували нормокаліємію протягом 28 діб у пацієнтів з СН без корекції антиРААС-терапії, зберігаючи профіль безпеки [55].

Збереження ефективності й безпеки натрію-цирконію циклосилікату при гіперкаліємії продемонстровано у 12-місячному відкритому дослідженні 3-ї фази, результати якого були висвітлені на *Kidney Week* Американського товариства нефрологів у 2017 році.

У міжнародному багатоцентровому відкритому дослідженні (фаза 3) було зареєстровано 751 амбулаторного пацієнта віком ≥ 18 років із рівнем СК $\geq 5,1$ ммоль/л. Усі вони в гострій фазі отримували 10 г ZS-9 тричі на добу протягом 24–72 годин до досягнення рівня СК $\leq 5,0$ ммоль/л, що контролювався приладом iSTAT. 746 пацієнтів із рівнем СК 3,5–5,0 ммоль/л за даними iSTAT увійшли в розширену фазу й отримували ZS-9 з титруванням дози до досягнення рівня СК $\leq 5,0$ ммоль/л (5 г на старті, 5 г мінімум через день, максимум 15 г щоденно) протягом ≤ 12 місяців без дієти або обмежень інгібіторів РААС.

Середній вік пацієнтів становив 64 роки, у 74 % ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², 38 % мали СН, 70 % отримували інгібітори РААС. Під час гострої фази базове середнє значення СК зменшилось з 5,6 до 4,8 ммоль/л; рівень СК 3,5–5,0 ммоль/л досягнуто в 99 і 78 % пацієнтів при оцінці за допомогою приладу iSTAT і центральної лабораторії відповідно. У цілому 466 (62,5 %) пацієнтів завершили розгорнуту фазу дослідження. Середня добова доза ZS-9 становила 7,2 г. Нормокаліємія зберігалась до 12 місяців. Під час розгорнутої фази середній вміст СК $\leq 5,1$ ммоль/л або $\leq 5,5$ ммоль/л досягнуто у 88 і 99 % пацієнтів протягом 3–12 місяців відповідно. У 489 пацієнтів (65,5 %) зареєстровані побічні дії, у 21,6 % — серйозні побічні дії. Поширеними побічними ефектами (> 5 %) були гіпертензія, периферичні набряки, інфекції сечової системи, запори, анемія. Лабораторно підтверджена гіпокаліємія зустрічалась у 5,8 % випадків. Отже, ZS-9 швидко знижував калій у пацієнтів із гіперкаліємією й підтримував нормокаліємію до 12 місяців. Профіль безпеки відповідав попереднім дослідженням і був прийнятним для цієї групи пацієнтів.

Слід відмітити, що в європейських настановах із діагностики й лікування СН нещодавно були висвітлені результати досліджень патиромеру і ZS-9 у пацієнтів із хронічною СН, оскільки вони підтверджують ефективність цих нових методів лікування в зниженні рівня СК і профілактиці рецидивуючої гіперкаліємії в пацієнтів із хронічною СН і ХХН у контексті лікування антиРААС-препаратами [56].

Отже, калієві біндери — ефективні лікарські засоби, які можна застосовувати для послідовного й безпечного зниження рівня СК у пацієнтів із ХХН і серцево-судинними захворюваннями на фоні антиРААС-терапії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: завідувач відділу дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМНУ», д.м.н. Петербургський В.Ф.; завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор Марушко Т.В.

Список літератури

1. Kovesdy C.P. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis / C.P. Kovesdy, Kunihiro Matsushita, Yingying Sang [et al.] // *European Heart Journal*. — 2018. — Vol. 39, Issue 17. — P. 1535-1542.
2. Luo J. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function / J. Luo, S.M. Brunelli, D.E. Jensen, A. Yang // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2016. — Vol. 11. — P. 90-100.
3. De Nicola L. Chronic Hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice / Luca De Nicola, Luca Di Lullo, Ernesto Paoletti [et al.] // *Journal of Nephrology*. — 2018. — Vol. 31(5). — P. 653-664.
4. Betts K.A. Prevalence of Hyperkalemia in Medicare Patients // *Kidney Week*. — <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2017/program-abstract.aspx?controlId=2785026>. Accessed 21 Jan 2018.
5. Chang A.R. Antihypertensive medications and the prevalence of hyperkalemia in a large health system / A.R. Chang, Y. Sang, J. Leddy [et al.] // *Hypertension*. — 2016. — Vol. 67(6). — P. 1181-1188.
6. Collins A.J. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes / A.J. Collins, B. Pitt, N. Reaven [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2017. — Vol. 46. — P. 213-221.
7. Drawz P.E. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease / P.E. Drawz, D.C. Babineau, M. Rahman // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2012. — Vol. 60. — P. 310-315.
8. Hayes J. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race / John Hayes, Kamyar Kalantar-Zadeh, Jun L. Lu [et al.] // *Nephron Clinical Practice*. — 2012. — Vol. 120(1). — P. 8-16.
9. Hughes-Austin J.M. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals / J.M. Hughes-Austin, D.E. Rifkin, T. Beben [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2017. — Vol. 12. — P. 245-252.
10. Nakhoul G.N. Serum potassium, end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease / G.N. Nakhoul, H. Huang, S. Arrigain [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2015. — Vol. 41. — P. 456-463.
11. Núñez J. Long-term potassium monitoring and dynamics in heart failure and risk of mortality / J. Núñez, A. Bayés-Genís, F. Zannad [et al.] // *Circulation*. — 2018. — Vol. 137(13). — P. 1320-1330.
12. Sarafidis P.A. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic / P.A. Sarafidis, R. Blacklock, E. Wood [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 1234-1241.
13. Kovesdy C.P. Epidemiology of hyperkalemia: an update / C.P. Kovesdy // *Kidney Int. Suppl.* — 2016. — Vol. 6. — P. 3-6.
14. Dunn Jeffrey D. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease / Jeffrey D. Dunn, Wade W. Benton, Ernesto Orozco-Torrentera, Robert T. Adamson // *The American Journal of Managed Care*. — 2015. — Vol. 21(15). — P. 307-315.
15. Best Practices in Managing Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease / NKF. — 2016. — www.kidney.org.
16. Bakris G.L. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial / G.L. Bakris, B. Pitt, M.R. Weir [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. — 2015. — Vol. 314(2). — P. 151-161.
17. Weir M.R. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors / M.R. Weir, G.L. Bakris, D.A. Bushinsky [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372(3). — P. 211-221.
18. Asirvatham J.R. Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician / J.R. Asirvatham, V. Moses, L. Bjornson // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 5. — P. 255-259.
19. McIntyre W.F. Importance of early electrocardiographic recognition and timely management of hyperkalemia in geriatric patients / W.F. McIntyre, F. Femenia, M. Arce [et al.] // *Exp. Clin. Cardiol.* — 2011. — Vol. 16. — P. 47-50.
20. Viera A.J. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia / Anthony J. Viera, Noah Wouk // *American Family Physician*. — 2015. — Vol. 92(6). — P. 487-495.
21. Durfey N. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? / N. Durfey, B. Lehnhof, A. Bergeson [et al.] // *West J. Emerg. Me.* — 2017. — Vol. 18. — P. 963-971.
22. Fitch K. The Clinical and economic burden of hyperkalemia on medicare and commercial payers / K. Fitch, J.M. Woolley, T. Engel, H. Blumen // *American Health & Drug Benefits*. — 2017. — Vol. 10(4). — P. 202-209.
23. Kovesdy C.P. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies / C.P. Kovesdy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2017. — Vol. 18(1). — P. 41-47.
24. Lazich I. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease / I. Lazich, G.L. Bakris // *Semin. Nephrol.* — 2014. — Vol. 34. — P. 333-339.
25. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей. — СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008. — 600 с.
26. Heerspink H.J.L. Drug-induced reduction in albuminuria is associated with subsequent renoprotection: a meta-analysis / H.J.L. Heerspink, T.F. Kröpelin, J. Hoekman [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 26. — P. 2055-2064.
27. Xie X. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials / X. Xie, Y. Liu, V. Perkovic [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2016. — Vol. 67. — P. 728-741.
28. Molnar M.Z. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease / M.Z. Molnar, K. Kalantar-Zadeh, E.H. Lott [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 650-658.

29. Ibsen H. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study / H. Ibsen, M.H. Olsen, K. Wachtell [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45(2). — P. 198-202.
30. De Nicola L. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. / Luca De Nicola, M. Provenzano, P. Chiodini [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — 12(2). — e0172241.
31. Roscioni S.S. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy/ S.S. Roscioni, H.J.L. Heerspink, D. de Zeeuw // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2014. — Vol. 10. — P. 77-87.
32. Schmidt M. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study / M. Schmidt, K.E. Mansfield, K. Bhaskaran [et al.] // *BMJ*. — 2017. — 356. — j791.
33. Georgianos P.I. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs / Panagiotis I. Georgianos, Rajiv Agarwal // *Kidney international*. — 2018. — Vol. 93. — P. 325-334.
34. Lewis E.J. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(12). — P. 851-60.
35. Brenner B.M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. de Zeeuw [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345(12). — P. 861-869.
36. Wright J.T. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial / J.T. Wright, G. Bakris, T. Greene [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 288(19). — P. 2421-2431.
37. Mann J.F. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J.F. Mann, R.E. Schmieder, M. McQueen [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 372(9638). — P. 547-553.
38. Parving H.H. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes / H.H. Parving, B.M. Brenner, J.J. McMurray [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367(23). — P. 2204-2213.
39. Fried L.F. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy / L.F. Fried, N. Emanuele, J.H. Zhang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369(20). — P. 1892-1903.
40. Montford J.R. How dangerous is hyperkalemia / John R. Montford, Stuart Linas // *JASN*. — 2017. — Vol. 28(11). — P. 3155-3165.
41. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — P. 35-40.
42. Kalantar-Zadeh K. Nutritional management of chronic kidney disease / K. Kalantar-Zadeh, D. Fouque // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377. — P. 1765-1776.
43. Georgianos P.I. Evaluation of the tolerability and efficacy of sodium polystyrene sulfonate for long-term management of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease / P.I. Georgianos, I. Liampas, A. Kyriakou [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 2017. — Vol. 49(12). — P. 2217-2221.
44. Nakamura T. Risk and benefits of sodium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in patients on maintenance hemodialysis / T. Nakamura, T. Fujisaki, M. Miyazono [et al.] // *Drugs in R&D*. — 2018. — Vol. 18(3). — P. 231-235.
45. Lepage L. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD / L. Lepage, A.C. Dufour, J. Doiron [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2015. — Vol. 10(12). — P. 2136-2142.
46. Batterink J. Effectiveness of sodium polystyrene sulfonate for short-term treatment of hyperkalemia / J. Batterink, J. Lin, S.H.M. Au-Yeung, T. Cessford // *Can. J. Hosp. Pharm.* — 2015. — Vol. 68(4). — P. 296-303.
47. Mistry M. Evaluation of sodium polystyrene sulfonate dosing strategies in the inpatient management of hyperkalemia / M. Mistry, A. Shea, P. Giguere, M.L. Nguyen // *Ann. Pharmacother.* — 2016. — Vol. 50(6). — P. 455-462.
48. Abuelo J.G. Treatment of severe hyperkalemia: confronting 4 fallacies / J.G. Abuelo // *Kidney Int. Rep.* — 2017. — Vol. 7, 3(1). — P.47-55.
49. Yu M.-Y. Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients / M.-Y. Yu, J.H. Yeo, J.-S. Park [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — 12. — e0173542.
50. Nakayama Y. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia / Y. Nakayama, K. Ueda, S. Yamagishi [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2018. — Vol. 22. — P. 35-44.
51. Chaitman M. Potassium-binding agents for the clinical management of hyperkalemia / M. Chaitman, D. Dixit, M.B. Bridgeman // *P.T.* — 2016. — Vol. 41. — P. 43-50.
52. Sterns R.H. Treatment of hyperkalemia: something old, something new / R.H. Sterns, M. Grieff, P.L. Bernstein // *Kidney Int.* — 2016. — Vol. 89(3). — P. 546-554.
53. Pergola P.E. Patiromer lowers serum potassium when taken without food: comparison to dosing with food from an open-label, randomized, parallel group hyperkalemia study / Pablo E. Pergola, David M. Spiegel, Suzette Warren [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2017. — Vol. 46(4). — P. 323-332.
54. Kloner R.A. Effect of patiromer in hyperkalemic patients taking and not taking RAAS inhibitors / R.A. Kloner, C. Gross, J. Yuan // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2018. — Vol. 23(6). — P. 524-531.
55. Anker S.D. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Stefan D. Anker, Mikhail Kosiborod, Faiez Zannad [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* — 2015. — Vol. 17(10). — P. 1050-1056.
56. Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016 — Vol. 37. — P. 2129-2200.

Отримано 14.01.2019

Прийнято до друку 24.01.2019 ■

Кушниренко С.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Гиперкалиемия и хроническая болезнь почек

Резюме. Хроническая гиперкалиемия является одним из осложнений хронической болезни почек (ХБП), которое часто встречается, предвещает плохой прогноз и требует тщательного лечения нефрологом. Современные стратегии, направленные на профилактику и лечение гиперкалиемии, как и ранее, не являются оптимальными, о чем свидетельствует относительно высокая распространенность гиперкалиемии у пациентов, находящихся в условиях стабильной нефрологической помощи и даже в идеальных условиях рандомизированных исследований, где лучшее лечение и мониторинг являются обязательными.

Цель данного обзора состояла в обнаружении и обсуждении ряда нерешенных вопросов относительно ведения хронической гиперкалиемии при ХБП. Рассмотрены следующие темы, вызывающие клинический интерес: диагностика, связь с основными сопутствующими заболеваниями ХБП, терапия ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эффективность современного диетического и фармакологического лечения, потенциальная роль разных поколений калиевых биндеров.

Ключевые слова: гиперкалиемия; хроническая болезнь почек; калиевые биндеры; обзор

S.V. Kushnirenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Hyperkalemia and chronic kidney disease

Abstract. Chronic hyperkalemia is a major complication of chronic kidney disease (CKD) that occurs frequently, heralds poor prognosis, and necessitates careful management by the nephrologist. Current strategies aimed at prevention and treatment of hyperkalemia are still suboptimal, as evidenced by the relatively high prevalence of hyperkalemia in patients under stable nephrology care, and even in the ideal setting of randomized trials where best treatment and monitoring are mandatory. The aim of this review was to identify and discuss a range of

unresolved issues related to the management of chronic hyperkalemia in CKD. The following topics of clinical interest were addressed: diagnosis, relationship with main comorbidities of CKD, therapy with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, efficacy of current dietary and pharmacological treatment, and the potential role of the new generation of potassium binders.

Keywords: hyperkalemia; chronic kidney disease; potassium binders; review

Савицька Л.М.

КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2», м. Київ, Україна

Додаткові діагностичні можливості проби із водно-сольовим навантаженням у пацієнтів з хронічною хворобою нирок I–III стадії

Резюме. Актуальність. Щороку зростає кількість пацієнтів із хронічною хворобою нирок, зокрема і тих, які потребують нирково-замісної терапії. Користуючись рекомендаціями KDIGO, ми використовуємо показник альбумінурії та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації для оцінки ниркових наслідків. Постійно ведуться пошуки нових діагностичних маркерів раннього виявлення ризику прогресування хронічної хвороби нирок. Цікавою є можливість використання з цієї метою такого загальнодоступного показника, як сечова кислота сироватки крові. **Мета дослідження:** оцінити зміну рівня сечової кислоти сироватки крові в пацієнтів із хронічною хворобою нирок I–III стадії на фоні проведення водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5% від маси тіла, а також виявити взаємозв'язок цього показника із зниженням розрахункової швидкості клубочкової фільтрації через рік. **Матеріали та методи.** На базі КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2» обстежені 102 пацієнти з хронічною хворобою нирок I–III стадії. Під час визначення функціонального ниркового резерву з використанням модифікованої методики А.І. Гоженка, адаптованої до амбулаторно-поліклінічних умов при проведенні водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5 % від маси тіла, додатково визначалася концентрація сечової кислоти сироватки крові до та через одну годину після навантаження. **Результати.** Протягом року спостереження пацієнти, у яких на фоні водно-сольового навантаження значення сечової кислоти сироватки крові зросли, залишилися тими самими або знизилися менше ніж на 5 ммоль/л, мали статистично більше зниження швидкості клубочкової фільтрації: $9,2 \pm 10,7$ мл/хв/1,73 м² порівняно з пацієнтами, у яких на фоні водно-сольового навантаження сечова кислота знизилася більше ніж на 5 ммоль/л: $4,1 \pm 10,0$ мл/хв/1,73 м². **Висновки.** При розширенні функціональних можливостей тесту з визначення функціонального ниркового резерву за рахунок визначення зміни сечової кислоти можна індивідуалізувати прогноз конкретного хворого щодо прогресування хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: сечова кислота; хронічна хвороба нирок; прогресування; водно-сольове навантаження

Вступ

Щороку зростає кількість пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), про що свідчать дані епідеміологічного дослідження (NHANES), проведеного в США в період із 1988 по 2004 рік [1]. Зокрема, зростає і кількість пацієнтів, які потребують нирково-замісної терапії, наприклад, у Великобританії 2010 рік показав приріст пацієнтів, які отримують нирково-замісну терапію в межах 3 %, що значно

збільшило економічне навантаження на систему охорони здоров'я [2]. ХХН є незалежним фактором виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [3]. ХХН є однією з найбільш швидко зростаючих причин смерті разом із діабетом та деменцією: загальна смертність від ХХН за останні 10 років зросла на 31,7 % [4].

На сьогодні згідно з рекомендаціями, запропонованими експертною групою KDIGO (Kidney

Disease Improving Global Outcomes) [5], для комбінованої оцінки ризику ниркових наслідків та інших ускладнень використовуються критерії розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) та рівня альбумінурії (табл. 1).

Ступінь прогресування ХХН варіює серед пацієнтів. Деякі з них мають стабільні показники рШКФ протягом декількох років. Цей стан можна назвати стабільною ХХН. У деяких хворих, їх частка незначна, рШКФ збільшується — це так звана реверсивна ХХН. У більшості ж пацієнтів із часом відбувається зниження рШКФ, тобто відмічається прогресивний перебіг ХХН [6].

Механізми прогресування захворювання до сьогодні залишаються остаточно не з'ясованими. Враховуючи результати як історичних, так і відносно недавніх досліджень, можна стверджувати, що з плином часу акцент зміщувався зі сторони клубочків до інтерстицію, а згодом і до проксимальних каналців як первинного детектора й ефектора в прогресуванні ХХН. З великою кількістю мітохондрій і залежністю від окисного фосфорилування, проксимальний каналець особливо чутливий до пошкоджень (обструктивних, ішемічних, гіпоксичних, окислювальних, метаболічних), що призводить до загибелі клітин, формування інтерстиційного фіброзу та формування атубулярних клубочків [7]. Постійно ведуться пошуки нових діагностичних маркерів раннього виявлення ризику прогресування хронічної хвороби нирок. Цікавою є можливість використання з цією метою такого загальнодоступного показника, як сечова кислота сироватки крові.

Як відомо, механізми екскреції сечової кислоти відрізняються від екскреції креатиніну. Нирки відіграють головну роль у підтриманні гомеостазу сечової кислоти [8], забезпечуючи екскреції до 70 % всієї сечової кислоти [9]. З розвитком медичної науки

змінювалися й уявлення про екскрецію сечової кислоти нирками. Так, на зміну трикомпетентного механізму екскреції прийшов чотирикомпонентний, доповнений етапом постсекреторної реабсорбції. У клубочках нирки 100 % сечової кислоти підлягає фільтрації. Потрапляючи в просвіт проксимального каналця, сечова кислота підлягає реабсорбції, а згодом активній секреції в просвіт. Схематичне зображення процесу подане на рис. 1 [10].

Точні механізми регуляції екскреції сечової кислоти нирками не відомі. Проведені дослідження вказують на позитивну кореляцію між кліренсом креатиніну та екскрецією сечової кислоти протягом 24 годин [11]. Зменшення плазмової концентрації сечової кислоти забезпечується збільшенням її ниркового кліренсу [12]. Клубочкова гіперфільтрація знижує сироваткову сечову кислоту за рахунок збільшення ниркового кліренсу сечової кислоти [13]. Проведення проби з водно-сольовим навантаженням із використанням 0,5% розчину натрію хлориду для визначення функціонального ниркового резерву за методикою А.І. Гоженка [14] передбачає збільшення клубочкової фільтрації, що відбувається після перорального прийому розчину з розрахунку 0,5 % від маси тіла [15].

Мета дослідження: оцінити зміну рівня сечової кислоти сироватки крові в пацієнтів із ХХН I–III стадії на фоні проведення водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5% від маси тіла, а також виявити взаємозв'язок цього показника із зниженням рШКФ через рік.

Матеріали та методи

На базі комунального закладу Київської обласної ради «Київська обласна лікарня № 2» обстежені 102 пацієнти з ХХН I–III стадії віком від 29 до 78 років, середній вік яких становив $62,8 \pm 10,8$ року.

Таблиця 1. Сучасна система стратифікації ризику у хворих із ХХН згідно з рекомендаціями KDIGO

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

Примітки: зелений — низький ризик (якщо немає ні інших маркерів захворювання нирок, ні ХХН); жовтий — помірно підвищений ризик; помаранчевий — високий ризик; червоний — дуже високий ризик.

Серед них було 50 чоловіків (52 %) та 52 жінки (51 %). За стадіями захворювання розподіл був таким: I стадію діагностовано у 8 пацієнтів (8 %), II — у 41 (40 %), III — у 53 пацієнтів (67 %). Причинами розвитку хронічної хвороби нирок були: артеріальна гіпертензія — у 26 пацієнтів (25,5 %), цукровий діабет II типу — у 2 пацієнтів (2 %), поєднання цукрового діабету II типу та артеріальної гіпертензії — у 36 пацієнтів (35,3 %), поєднання цукрового діабету II типу та хронічного пієлонефриту — у 2 пацієнтів (2 %), поєднання артеріальної гіпертензії та хронічного пієлонефриту — у 12 пацієнтів (11,8 %), поєднання артеріальної гіпертензії та подагри — у 8 пацієнтів (7,8 %), цукровий діабет I типу — у 2 пацієнтів (2 %), хронічний гломерулонефрит — у 8 пацієнтів (7,8 %), хронічний пієлонефрит — у 6 пацієнтів (5,9 %).

Пацієнти обстежені з використанням стандартних методик із визначенням антропометричних показників, розрахункових показників площі тіла та індексу маси тіла (ІМТ), проводилося вимірювання артеріального тиску. За добровільної інформованої згоди під час визначення функціонального ниркового резерву з використанням модифікованої методики А.І. Гоженка [16], адаптованої до амбулаторно-поліклінічних умов при проведенні водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5 % від маси тіла, додатково до показників креатиніну проводилося визначення концентрації сечової кислоти сироватки крові до та через одну годину після перорального прийому розчину натрію хлориду. Обстеження виконувалося вранці натще після 12-годинного голодування. Показник креатиніну сироватки крові використовувався для розрахунку базового показника швидко-

сті клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Повторний огляд пацієнтів із визначенням швидкості клубочкової фільтрації було проведено через один рік.

Статистична обробка даних проведена за допомогою програм Microsoft Excel та StatSoft Statistica v. 6.0. Враховуючи характер розподілу даних, використовували непараметричні статистичні критерії, зокрема коефіцієнт кореляції Спірмена, U-критерій Манна — Уїтні, W-критерій Вілкоксона. Результати вважалися статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Середній зріст пацієнтів становив $169,5 \pm 8,8$ см, чоловіки були вірогідно вищими порівняно з жінками, їх зріст становив $175,1 \pm 7,6$ см проти $163,8 \pm 5,8$ см у жінок ($r = -0,7$, $p\text{-level} < 0,001$). Показник площі тіла (ППТ) розрахований за формулою Dubois and Dubois на основі показників зросту і маси тіла пацієнта: $ППТ = 0,007184 \times (\text{зріст у см})^{0,725} \times (\text{вага в кг})^{0,425}$. Середній показник площі тіла становив $1,94 \pm 0,20$ м², у чоловіків він був вірогідно вищим ($2,0 \pm 0,2$ м²) порівняно з пацієнтами жіночої статі ($1,9 \pm 0,1$ м²) ($r = -0,5$, $p\text{-level} < 0,001$).

Середня вага пацієнтів становила $84,2 \pm 12,8$ кг. Статевої різниці цього показника виявлено не було: середня вага чоловіків становила $87,62 \pm 13,40$ кг, а жінок — $80,92 \pm 11,50$ кг. Показник ІМТ становив $29,4 \pm 4,1$ також без ознак статевої різниці: $28,4 \pm 3,6$ кг/м² — у чоловіків і $30,2 \pm 4,3$ кг/м² — у жінок. 48 пацієнтів (47,1 %) мали надлишкову вагу, тобто ІМТ — у межах 25–30 кг/м², ожиріння I ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²) діагностовано в 34 пацієнтів (33,3 %), ожиріння II ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м²) — у 8 пацієнтів (7,8 %). Різницю не виявлено і стосовно показника окружності талії між обома статями: у чоловіків окружність талії в середньому становила $102,2 \pm 9,2$ см, а в жінок — $102,2 \pm 14,1$ см. Відповідно до критеріїв IDF 2005 року, за якими абдомінальне ожиріння визначається при окружності талії > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок [17], можна зробити висновок про значну поширеність метаболічних порушень у пацієнтів. Лише 8 жінок (7,8 %) і 4 чоловіки (4 %) мали нормальну окружність талії.

Показники артеріального тиску (систолічного, діастолічного та пульсового) були порівнянними в пацієнтів з усіма стадіями захворювання (табл. 2).

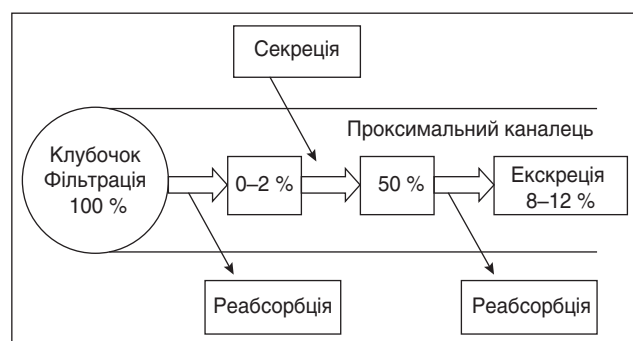


Рисунок 1. Механізм екскреції сечової кислоти нирками

Таблиця 2. Показники артеріального тиску в залежності від стадії ХХН

Показник	I стадія	II стадія	III стадія
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	$135,0 \pm 13,2$	$86,6 \pm 5,8$	$48,3 \pm 7,6$
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	$152,3 \pm 16,9$	$90,0 \pm 10,0$	$59,2 \pm 18,6$
Пульсовий артеріальний тиск, мм рт.ст.	$55,0 \pm 14,7$	$59,3 \pm 18,7$	$59,0 \pm 20,4$

Результати

Пацієнти за результатами обстеження були розподілені на 2 групи. У першу групу увійшли пацієнти, у яких на фоні водно-сольового навантаження значення сечової кислоти сироватки крові зросли, залишилися тими самими або знизилися менше ніж на 5 ммоль/л. До другої групи увійшли пацієнти, у яких на фоні водно-сольового навантаження сечова кислота знизилася більше ніж на 5 ммоль/л. Базові показники креатиніну та рШКФ були однакові в обох групах (табл. 3).

Пацієнти першої групи мали нижчі показники сечової кислоти, і на фоні водно-сольового навантаження в пацієнтів першої групи сечова кислота сироватки крові зросла з $281,3 \pm 78,7$ ммоль/л до $291,2 \pm 84,4$ ммоль/л ($p\text{-level} < 0,001$), у пацієнтів

другої групи сечова кислота сироватки крові знизилась з $332,6 \pm 83,7$ ммоль/л до $310,3 \pm 87,5$ ммоль/л ($p\text{-level} < 0,001$) (рис. 2).

У динаміці протягом року спостереження пацієнти першої групи мали статистично більше зниження швидкості клубочкової фільтрації порівняно з пацієнтами другої групи: $9,2 \pm 10,7$ мл/хв/1,73 м² — у першій групі і $4,1 \pm 10,0$ мл/хв/1,73 м² — у другій групі (рис. 3).

Обговорення

Схожих досліджень у роботах як українських, так і закордонних авторів знайдено не було. Можливо припустити, що на фоні збільшення клубочкової фільтрації, спричиненої прийомом 0,5% розчину натрію хлориду [14], збільшується виділення сечової кислоти проксимальними канальцями нефрона в разі збереження їх функціональної активності і наявності непорушених клубочково-канальцевих з'єднань. Саме цим можна пояснити прогностичне значення зміни сечової кислоти сироватки.

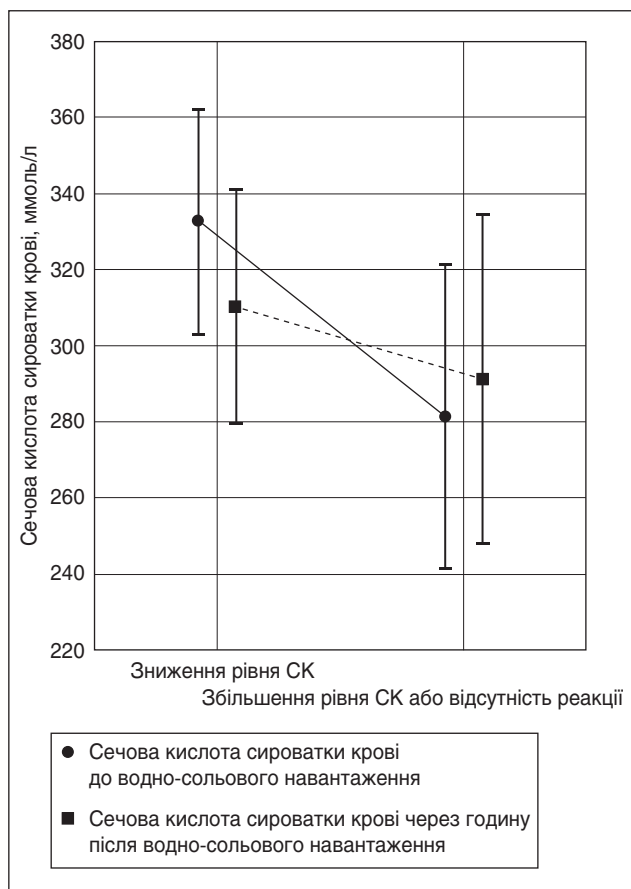


Рисунок 2. Динаміка показника сечової кислоти в групах залежно від реакції сечової кислоти на водно-сольове навантаження



Рисунок 3. Зміна рШКФ протягом року в групах залежно від реакції сечової кислоти на водно-сольове навантаження

Таблиця 3. Показники креатиніну та рШКФ у групах залежно від реакції сечової кислоти на водно-сольове навантаження

Показник	Пацієнти, які не відреагували або відреагували збільшенням сечової кислоти на водно-сольове навантаження	Пацієнти, які відреагували на водно-сольове навантаження зниженням сечової кислоти
Креатинін сироватки крові до проведення проби з водно-сольовим навантаженням, мкмоль/л	$112,9 \pm 29,8$	$109,7 \pm 43,6$
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$59,5 \pm 21,3$	$59,9 \pm 19,5$

Висновки

Зниження сечової кислоти на фоні водно-сольового навантаження 0,5% розчином натрію хлориду з розрахунку 0,5% від маси тіла асоційовані з меншою швидкістю прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із I–III стадією ХХН. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок I–III стадії, у яких рівень сечової кислоти на фоні водно-сольового навантаження знижується, швидкість клубочкової фільтрації протягом року знижується менше порівняно з пацієнтами, у яких на фоні водно-сольового навантаження рівень сечової кислоти сироватки крові збільшувався. При розширенні функціональних можливостей тесту з визначення функціонального ниркового резерву як рутинного методу обстеження нефрологічних хворих [18] за рахунок визначення зміни сечової кислоти можна індивідуалізувати прогноз конкретного хворого щодо прогресування хронічної хвороби нирок.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Обладнання для лабораторних досліджень, частина реактивів та витратних матеріалів надана КЗ КОР «Київська обласна лікарня № 2», частина — за рахунок власних коштів дослідника.

Список літератури

1. Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. [et al.] // *Jama*. — 2007. — Т. 298, № 17. — С. 2038-2047.
2. Aitken G.R. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010 / Aitken G.R., Roderick P.J., Fraser S. [et al.] // *BMJ open*. — 2014. — Т. 4, № 9. — e005480.
3. Go A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / Go A.S., Chertow G.M., Fan D. [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2004. — Т. 351, № 13. — С. 1296-1305.
4. Wang H. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / Wang H., Naghavi M., Allen C. [et al.] // *The Lancet*. — 2016. — Т. 388, № 10053. — С. 1459-1544.
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int*. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 1-150.
6. Zhong J. A perspective on chronic kidney disease progression / Zhong J., Yang H.C., Fogo A.B. // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. — 2016. — Т. 312, № 3. — С. 375-384.
7. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction / Chevalier R.L. // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. — 2016. — Т. 311, № 1. — С. 145-161.
8. Lipkowitz M.S. Regulation of uric acid excretion by the kidney / Lipkowitz M.S. // *Current rheumatology reports*. — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 179-188.
9. So A. Uric acid transport and disease / So A., Thorens B. // *The Journal of clinical investigation*. — 2010. — Т. 120, № 6. — С. 1791-1799.
10. Martín N.E. Hypouricemia and tubular transport of uric acid / Martín N.E., Nieto V.G. // *Nefrologia*. — 2011. — Т. 31, № 1. — С. 44-50.
11. Golik A. Renal uric acid handling in non-insulin-dependent diabetic patients with elevated glomerular filtration rates / Golik A., Weissgarten J., Cotariu D. [et al.] // *Clinical Science*. — 1993. — Т. 85, № 6. — С. 713-716.
12. Magoula I. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia / Magoula I., Tsapas G., Paletas K. [et al.] // *Nephron*. — 1991. — Т. 59, № 1. — С. 21-26.
13. Shichiri M. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy / Shichiri M., Iwamoto H., Marumo F. // *American Journal of Nephrology*. — 1990. — Т. 10, № 2. — С. 115-122.
14. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення / Гоженко А.І., Кравчук А.В., Сірман В.М., Никитенко О.П., Романів Л.В. // *Нирки*. — 2015. — № 4. — С. 7-11.
15. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв: Монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса: Фенікс, 2015. — 180 с.
16. Иванов Д.Д. «Нефрология под микроскопом». Функціональний почечний резерв / Иванов Д.Д., Гоженко А.И. // *Український медичний часопис*. — 2018. — № 3(1). — С. 74-75.
17. Журавльова Л.В. Ефективність лікування хворих на остеоартроз у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з підвищеною масою тіла залежно від ступеня ожиріння / Журавльова Л.В., Олійник М.О. // *Практикуючий лікар*. — 2016. — № 4. — С. 25-30.
18. Иванов Д.Д. Ренопротекція і її взаємозв'язок з рШКФ і функціональним нирковим резервом / Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Савицька Л.М. // *Нирки*. — 2018. — Т. 7, № 4. — С. 11-17.

Отримано 04.01.2019

Прийнято до друку 14.01.2019 ■

Савицькая Л.Н.

КУ КОС «Киевская областная больница № 2», г. Киев, Украина

Дополнительные диагностические возможности пробы с водно-солевой нагрузкой у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии

Резюме. Актуальность. Ежегодно увеличивается количество пациентов с хронической болезнью почек, в том числе и тех, кто нуждается в почечно-заместительной тера-

пии. Пользуясь рекомендациями KDIGO, мы используем показатель альбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации для оценки почечных последствий. По-

стоянно ведуться пошуки нових діагностических маркерів раннього виявлення ризику прогресування хронічної хвороби нирок. Інтересна можливість використання з цієї метою такого загальнодоступного показателя, як мочевая кислота сыворотки крови. **Цель исследования:** оценить изменение уровня мочевой кислоты сыворотки крови у пациентов с хронической болезнью почек I–III стадии на фоне проведения водно-солевой нагрузки 0,5% раствором натрия хлорида из расчета 0,5% от массы тела, а также выявить взаимосвязь этого показателя со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации через год. **Материалы и методы.** На базе КУ КОС «Киевская областная больница № 2» обследованы 102 пациента с хронической болезнью почек I–III стадии. При определении функционального почечного резерва с использованием модифицированной методики А.И. Гоженка, адаптированной к амбулаторно-поликлиническим условиям при проведении водно-солевой нагрузки 0,5% раствором натрия хлорида

из расчета 0,5% от массы тела, дополнительно определялась концентрация мочевой кислоты сыворотки крови до и через один час после нагрузки. **Результаты.** В течение года наблюдения пациенты, у которых на фоне водно-солевой нагрузки значения мочевой кислоты сыворотки крови увеличились, остались теми же или снизились менее чем на 5 ммоль/л, имели статистически большее снижение скорости клубочковой фильтрации: $9,2 \pm 10,7$ мл/мин/ $1,73$ м² по сравнению с пациентами, у которых на фоне водно-солевой нагрузки мочевая кислота снизилась более чем на 5 ммоль/л: $4,1 \pm 10,0$ мл/мин/ $1,73$ м². **Выводы.** При расширении функциональных возможностей теста по определению функционального почечного резерва за счет определения изменения мочевой кислоты можно индивидуализировать прогноз конкретного больного по прогрессированию хронической болезни почек.

Ключевые слова: мочевая кислота; хроническая болезнь почек; прогрессирование; водно-солевая нагрузка

L.M. Savytska

Municipal Institution of Kyiv Regional Council "Kyiv Regional Hospital 2", Kyiv, Ukraine

Additional diagnostic capabilities of water-salt loadings in patients with chronic kidney disease stage I–III

Abstract. Background. The number of patients with chronic kidney disease (CKD) increases every year, including those requiring renal replacement therapy. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines, we use the category of albuminuria and estimated glomerular filtration rate (eGFR) to assess the CKD prognosis, but there are many researchers searching for new diagnostic markers for early detection of CKD progression. It would be interesting to use for this aim such an available indicator as uric acid. So, the objective was to assess the changes in serum uric acid level in patients with CKD stage I–III after water-salt loading of 0.5% sodium chloride at a rate of 0.5% of body weight, and to identify the relationship of this indicator with a decrease in eGFR after one year. **Materials and methods.** The study included 102 patients with CKD stage I–III. We used the renal functional reserve test

proposed by A.I. Hozhenko, adapted to ambulatory medical care services with measuring serum uric acid level before and after water-salt loading with 0.5% sodium chloride. **Results.** During the year of observation, patients whose serum uric acid level increased after water-salt loading, or remained the same, or decreased by less than 5 mmol/l had a statistically greater decrease in the glomerular filtration rate: 9.2 ± 10.7 ml/min/ 1.73 m² in comparison with patients who had a decrease in uric acid level of more than 5 mmol/l after water-salt loading: 4.1 ± 10.0 ml/min/ 1.73 m². **Conclusions.** When expanding the capabilities of the renal functional reserve test by determining the change in uric acid level, we can individualize the patient's prognosis in terms of eGFR decline.

Keywords: uric acid; chronic kidney disease, progression, water-salt loading

Родіонова В.В.¹, Бойко О.О.¹, Туренко О.А.², Денисенко О.О.²¹Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна²Комунальний заклад «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради, Міський нефрологічний центр, м. Дніпро, Україна

Предиктори розвитку і прогресування серцевої недостатності в додіалізних хворих із хронічною хворобою нирок

Резюме. Актуальність. Хронічна хвороба нирок призводить до раннього ураження серця і судин із розвитком серцевої недостатності. Маніфестація одного захворювання призводить до прогресування іншого, оскільки хронічна серцева недостатність є станом, при якому міокард і нирки патогенетично тісно пов'язані між собою. **Мета роботи** — виявлення ранніх предикторів розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих із хронічною хворобою нирок. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 322 пацієнтів із хронічною хворобою нирок І-IV стадій. Пацієнти були розподілені на дві групи: в основну увійшли пацієнти із серцевою недостатністю і хронічною хворобою нирок ($n = 50$), в групу порівняння — пацієнти з хронічною хворобою нирок, але без хронічної серцевої недостатності ($n = 50$). Вивчали дані клінічного огляду пацієнтів, лабораторного й інструментального обстеження. Отримані результати оброблялися статистично. **Результати.** У пацієнтів із хронічною хворобою нирок й ознаками серцевої недостатності були виявлені підвищений індекс маси тіла, набряки на нижніх кінцівках, артеріальна гіпертензія II стадії, 1–2-го ступеня. На електрокардіограмі зареєстровані порушення ритму за типом пароксизмальної тахікардії, фібриляції передсердь. Виявлено зниження рівня гемоглобіну, фільтраційної функції нирок, підвищення рівня загального холестерину. **Висновки.** Як ранні предиктори розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих із хронічною хворобою нирок можна розглядати діастолічну артеріальну гіпертензію, анемію і підвищення рівня загального холестерину. Ризик розвитку і прогресування серцевої недостатності збільшується при зниженні швидкості клубочкової фільтрації нижче 60 мл/хв. Хронічна серцева недостатність розвивається раніше і швидше прогресує у хворих із хронічною хворобою нирок, що виникла внаслідок хронічного гломерулонефриту.

Ключові слова: предиктори розвитку серцевої недостатності; хронічна хвороба нирок; анемія

Вступ

Збільшення рівня серцево-судинного ризику й імовірність смертності спостерігаються вже на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХХН) [1]. Водночас відомо, що кількість хворих, які страждають від хронічної серцевої недостатності (ХСН), неухильно зростає в усіх країнах і становить 1–2 % в економічно розвинених країнах [2]. Поширеність клінічно вираженої ХСН у популяції залишається значною,

становлячи від 0,4 до 2 % населення і більше в різних країнах [3]. Серед осіб старше 50 років частота виявлення ХСН зростає до 6–10 % [3], а декомпенсація серцевої недостатності є найчастішою причиною госпіталізації літніх хворих. Ці показники переконливо свідчать про актуальність ранньої діагностики, лікування та профілактики серцевої недостатності.

Хронічна серцева недостатність є результатом порушення скорочувальної здатності міокарда вна-

слідок ряду причин: інтракардіальних, зокрема міокардиту, ішемії. До екстракардіальних факторів ураження міокарда насамперед слід віднести ХХН [4]. Ураження міокарда є результатом впливу гемодинамічних і нейрогуморальних чинників, уремічних токсинів із формуванням та прогресуванням хронічної серцевої недостатності. У хворих із ХХН відзначається зниження серцевої функції, прогресує гіпертрофія лівого шлуночка, розвивається систолічна або діастолічна дисфункція. Також внаслідок гіперактивації ниркової ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальних факторів і пов'язаних із ними біологічно активних речовин у нирках формуються структурно-проліферативні порушення, які сприяють розвитку у хворих із тяжкою ХСН гломерулосклерозу та ниркової недостатності [5]. Формується хибне коло — ХХН призводить до ураження міокарда і розвитку ХСН. У той же час ХСН сама по собі викликає прогресування гломерулосклерозу.

Важливим фактором, що сприяє розвитку і прогресуванню ХСН у хворих із ХХН, є анемія, яку виявляють у переважній більшості хворих. Не менше ніж у 80 % пацієнтів, у яких кліренс креатиніну не перевищував 25 мл/хв, зареєстровано стійке зниження рівня гемоглобіну [6]. Розвиток анемії при ХХН визначається кількома складовими. При великій протеїнурії (більше за 300 мг) можуть реєструватися значні втрати еритропоєтину, трансферину й іонізованого заліза в складі пулу білків, які екскретуються із сечею [7]. З прогресуванням ниркової недостатності структури, що продукують еритропоєтин, поступово заміщаються фіброзною тканиною, що супроводжується втратою ними гормонпродуруючих властивостей [8]. Наростаюча ішемія перитубулярних капілярів і фіброblastів, що локалізуються в тубулоінтерстиції, викликає зниження продукції ними еритропоєтину [8, 9]. Таким чином, анемія значною мірою визначає ризик серцево-судинних ускладнень при ХХН, насамперед порушення скоротливості міокарда. Встановлена пряма кореляція між ступенем вираженості анемії та збільшенням маси міокарда лівого шлуночка [9]. Вважають, що роль анемії як фактора ризику гіпертрофії лівого шлуночка можна зіставити з роллю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету [10].

Судинні зміни при ХХН на початкових етапах включають збільшення товщини судин і кальциноз інтими і медії [10, 11]. Ендотеліальна дисфункція, що визнана одним із початкових механізмів розвитку атеросклерозу, сприяє серцево-судинній смертності і розвивається вже на ранніх стадіях ХХН.

З огляду на вищевикладене раннє виявлення та своєчасна терапія станів, що сприяють розвитку ХСН, є актуальною проблемою.

Мета роботи: на підставі ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів із ХХН виявити ранні клініко-анамнестичні предиктори розвитку ХСН зі зниженою функцією лівого шлуночка.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 322 пацієнтів, хворих на первинний хронічний пієлонефрит і хронічний гломерулонефрит, хронічну хворобу нирок I–IV стадій, віком від 40 до 60 років (середній вік — $52 \pm 0,5$ року), які проходили стаціонарне лікування в міському центрі нефрології на базі комунального закладу «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради» протягом 2014–2017 рр. Критеріями включення в дослідження були: наявність верифікованої ХХН I–IV стадії, верифікованої ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (згідно з рекомендаціями України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012), фракція викиду (ФВ) < 45 %) II–III функціональних класів, наявність інформованої письмової згоди. Критеріями виключення — термінальна стадія ХХН, онкологічні захворювання. Були відібрані 100 історій хвороб пацієнтів із ХХН I–IV стадії, в яких середня швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становила 59 (50,0–83,5) мл/хв. Чоловіків було 36 (36 %), жінок — 64 (64 %). Тривалість захворювання в середньому становила $5,2 \pm 0,4$ року. Відповідно до мети дослідження всі пацієнти були розподілені на дві групи: основну і групу порівняння. В основну групу увійшли пацієнти з ХХН й ознаками ХСН ($n = 50$), середній вік яких становив $54,0 \pm 0,7$ року, у групу порівняння — пацієнти з ХХН і без ознак ХСН ($n = 50$), середній вік яких становив $52,0 \pm 0,6$ року.

Вивчалися скарги (задишка, підвишена стомлюваність, серцебиття, головний біль, дизуричні явища, набряки на нижніх кінцівках), дані антропометрії (стать, вік, вага, зріст, індекс маси тіла (ІМТ)), результати загального огляду (блідість шкірних покривів, наявність набряків, рівень артеріального тиску, частота серцевих скорочень, частота дихання), дані електрокардіографії, результати ультразвукової діагностики органів черевної порожнини, результати ехокардіографії, дані лабораторного обстеження (рівень еритроцитів, гемоглобіну, рівень креатиніну, сечовини, азоту сечовини, кліренс креатиніну, загальний холестерин). У пацієнтів у досліджуваних групах визначалася частота виникнення таких факторів розвитку ХСН, як артеріальна гіпертензія, анемія, ожиріння, підвищення загального холестерину.

Отримані результати піддавалися статистичній обробці даних за допомогою програми Statistica 6.1 з визначенням середніх величин (M) і середньоквадратичного відхилення (SD) або медіани (Me), верхнього і нижнього квантилей — [25–75 %]. При аналізі використовували параметричні методи статистики з використанням t-тесту Стьюдента, при ненормально розподілених значеннях — непараметричний тест Манна — Уїтні. Імовірність відмінностей якісних ознак проводили з використанням критерію χ^2 -квадрат (χ^2). При аналізі даних значущими вважалися відмінності між групами при $p < 0,05$.

Результати

Пацієнти перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в міському нефрологічному центрі м. Дніпро. Лікування проводилося відповідно до клінічного протоколу МОЗ № 593 від 02.12.2004 «Протокол надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю». З діагнозом «хронічний гломерулонефрит» було 72 хворі. Діагноз хронічного гломерулонефриту було встановлено на підставі наявності стабільного сечового синдрому, тривалості захворювання не менше 1–1,5 року, відсутності причин, що обумовлюють появу сечового синдрому, наявності АГ і набрякового синдрому при виключенні інших причин, що їх викликають, наявності фіброзу аортального та мітрального клапанів, наявності стенозу мітрального клапана I–III стадії. У 35 пацієнтів із гломерулонефритом (48,6 %) було проведено біопсію нирок із встановленням діагнозу.

Отримані в результаті клінічного обстеження дані подані в табл. 1.

До основної групи увійшли 60 % ($n = 33$) жінок і 40 % ($n = 17$) чоловіків, у групі порівняння більшість також становили жінки — 62 % ($n = 31$) і 38 % ($n = 17$) чоловіків. Звертає на себе увагу більш частий розвиток захворювань нирок в осіб жіночої статі в обох групах ($p < 0,001$). Переважною патологією в пацієнтів обох груп був гломерулонефрит, що був причиною розвитку ХХН у 39 (78 %) пацієнтів основної групи і 33 (68 %) — групи порівняння. Таким чином, можна припустити, що його наявність більш значима для розвитку серцевої недостатності ($p = 0,02$).

При аналізі даних ЕхоКГ в основній групі були отримані такі показники: ФВ менша за 40 % ($n = 50$), середня ФВ — $36,0 \pm 0,3$ %, збільшення кінцево-сис-

толічного розміру (КСР) $> 3,8$ см, кінцево-систолический об'єм (КСО) > 62 мл ($n = 50$), середній КСР — $4,10 \pm 0,12$ см та середній КСО — $65,0 \pm 0,12$ мл, зниження ударного об'єму (УО) < 60 мл ($n = 50$), середній УО — $63,5 \pm 0,2$ мл.

У всіх пацієнтів відзначено підвищення артеріального тиску, що визначалося «офісним» методом.

Артеріальна гіпертензія I та II стадій в основній групі була відзначена в 39 чоловік (78 %), у групі порівняння — у 32 осіб (64 %). САТ в основній групі — $160,0$ ($140,0$ – $176,0$) мм рт.ст., у групі порівняння — $160,0$ ($140,0$ – $172,5$) мм рт.ст. ($p > 0,05$). ДАТ у пацієнтів основної групи — $100,0$ ($98,0$ – $105,0$) мм рт.ст., у групі порівняння — $95,0$ ($85,0$ – $100,0$) ($p = 0,02$).

За даними ЕКГ, зареєстровано порушення ритму за типом пароксизмальної тахікардії, фібриляції передсердь й екстрасистолії в 10 (20 %) пацієнтів основної групи і у 12 (24 %) — з групи порівняння ($p > 0,05$). Гіпертрофія лівого шлуночка (корнельський вольтажний індекс більше 28 мм у чоловіків і більше 20 мм у жінок) відзначалася в 33 осіб основної групи (66 %) і в групі порівняння — у 27 пацієнтів, що становило 54 % ($p = 0,045$).

В загальному аналізі крові рівень Нв у пацієнтів основної групи становив 118 (111 – 127) г/л, у групі порівняння — 115 (107 – 128) г/л. Зниження рівня Нв нижче 120 г/л було виявлено у 27 (90 %) жінок в основній групі, й у 12 (70,6 %) чоловіків рівень Нв був нижчим за 130 г/л. Таким чином, пацієнтів з анемією в основній групі було 39 осіб (78 % від загальної кількості розглянутих історій хвороб пацієнтів). У контрольній групі кількість жінок, у яких рівень Нв був нижче 120 г/л, досягала 24 (77,4 %), і чоловіків, у яких рівень Нв був нижче 130 г/л, —

Таблиця 1. Дані клінічного обстеження пацієнтів, n (%)

Показник	Основна група, $n = 50$	Група порівняння, $n = 50$	p
Гломерулонефрит	39 (78)	33 (66)	0,02
Пієлонефрит	11 (28)	17 (34)	0,02
Чоловіки	17 (40)	19 (38)	$< 0,001$
Жінки	33 (60)	31 (62)	$< 0,001$
Ожиріння	5 (10)	6 (12)	0,03
Артеріальна гіпертензія	39 (78)	32 (64)	0,02
Порушення ритму серця	10 (20)	12 (24)	$> 0,05$
Збільшення печінки при пальпації	10 (20)	8 (16)	$> 0,05$
Набряки на нижніх кінцівках	28 (56)	26 (52)	0,035
Анемія	39 (78)	35 (70)	0,047
Підвищення загального холестерину	38 (76)	36 (72)	0,031
ШКФ менша за 60 мл/хв	30 (60)	23 (46)	0,038

Таблиця 2. Показники рівня артеріального тиску у хворих в обстежуваних групах

Показник	Основна група, $n = 50$	Група порівняння, $n = 50$	p
САТ, мм рт.ст.	160,0 (140,0–176,0)	160,0 (140,0–172,5)	$> 0,05$
ДАТ, мм рт.ст.	100,0 (98,0–105,0)	95,0 (85,0–100,0)	0,02

11 (57,9 %). Загальна кількість пацієнтів контрольної групи з анемією становила 35 осіб (70 %). Таким чином, ознаки серцевої недостатності в пацієнтів із хронічною хворобою нирок частіше виявлялися на тлі розвитку анемічного синдрому ($p = 0,047$).

Ожиріння (ІМТ > 30) було виявлено в 5 (10 %) пацієнтів в основній групі й у 6 (12 %) — у групі порівняння серед хворих без ознак серцевої недостатності ($p = 0,03$).

Набряки на нижніх кінцівках виявлені у 28 осіб (56 %) з основної групи і 26 осіб (52 %) з групи порівняння ($p = 0,035$).

У хворих із хронічною хворобою нирок і симптомами серцевої недостатності частіше відмічалася тенденція до підвищення загального холестерину порівняно з хворими без ознак серцевої недостатності. Так, рівень загального холестерину в основній групі становив 5,7 (5,03–6,30) ммоль/л у 38 пацієнтів (76 %), а в групі порівняння — 5,7 (5,03–6,26) ммоль/л у 36 осіб (72 %) ($p = 0,031$).

ШКФ у хворих основної групи становила 64,5 (52–88) мл/хв, а у хворих у групі порівняння — 69 (52–90) мл/хв. ШКФ нижче 60 мл/хв, але більше від 15 мл/хв реєструвалася в 30 (60 %) осіб з основної групи і у 23 (46 %) — з групи порівняння. Таким чином, в обстежених хворих було виявлено зниження фільтраційної функції нирок, що частіше реєструвалося у хворих із початковими проявами серцевої недостатності ($p = 0,038$).

Обговорення

Розглядаючи патогенетичні взаємозв'язки між хронічною хворобою нирок та початковими ознаками хронічної серцевої недостатності, неможливо не відмітити, що в пацієнтів із ХХН частіше відмічаються артеріальна гіпертензія (особливо підвищення діастолічного тиску), тенденція до зменшення рівня гемоглобіну в крові. Ще до початку розвитку ХНН, а особливо на фоні ниркової недостатності в термінальній стадії, атеросклероз розвивається дуже швидко. Провідними механізмами його виникнення є порушення жирового обміну у вигляді зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності через порушення активності лецитин-холестерол-ацетилтрансферази, тригліцеридемії (її виникнення пояснюється зниженням активності ліпопротеїнліпази внаслідок порушення її синтезу та пригнічення уремичними токсинами, також унаслідок інсулінорезистентності); підвищення окислювання ліпідів, що посилює їх атерогенність через карбонілування ліпопротеїдів підвищеним рівнем сечовини в позаклітинній рідині; підвищенні рівня загального холестерину, ендотеліальної дисфункції, що виражається в утворенні атерогенних ліпопротеїдних частинок, ендотеліотоксичного ефекту оксидантного стресу, підвищенні в крові рівня інгібітора NO-синтетази, що призводить до зниження продукції оксиду азоту. До виникнення ендотеліальної дисфункції причетні гіпергомоцистеїнемія, гіперу-

рикемія, гіпероксалемія, накопичення продуктів неферментного глікозування білків, дія медіаторів системного запального процесу, уремичні токсини, що не діалізуються [12].

Висновки

1. Ранніми предикторами серцевої недостатності в досліджуваних хворих із хронічною хворобою нирок були артеріальна гіпертензія (особливо підвищення діастолічного тиску), тенденція до зниження рівня гемоглобіну і підвищення рівня загального холестерину.

2. Хронічна серцева недостатність відмічалася раніше у хворих із хронічною хворобою нирок, що розвинулась внаслідок хронічного гломерулонефриту, порівняно з пацієнтами, які спостерігалися з приводу пієлонефриту.

3. Ризик розвитку і прогресування серцевої недостатності збільшується при зниженні ШКФ менше за 60 мл/хв.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про внесок кожного учасника: Родіонова В.В. — концепція і дизайн дослідження; Туренко О.А., Денисенко О.О. — збір та обробка матеріалів; Бойко О.О. — аналіз та статистична обробка отриманих даних, написання основного матеріалу тексту.

Рецензенти: проф. Курята О.В., проф. Корж О.М.

Список літератури

1. Rashidi A. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 102, № 12. — P. 1668-1673.
2. Душина А.Г. Новые возможности в лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Душина, Р.А. Либис // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 52-58.
3. Шутков А.М. Хроническая болезнь почек — глобальная проблема XXI века // *Клиническая медицина.* — 2014. — Т. 92, № 5. — С. 5-10.
4. Родіонова В.В. Влияние коморбидной патологии почек на выживаемость больных, страдающих хроническим обструктивным заболеванием легких / Родіонова В.В., Хмель Е.С., Туренко Е.А. // *Тези наукових доповідей науково-практичної конференції до 100-річчя з дня народження професора І.І. Крижанівської.* — Дніпропетровськ, 2013. — С. 33.
5. Gilbertson D., Li S., Murray A.M. et al. Competing risks of death vs ESRD in Medicare beneficiaries age 65 with chronic kidney disease CHF and anemia // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13. — P. 848.
6. Hampl H., Hennig L., Rosenberger C. et al. Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — 25. — P. 211-220.
7. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 35. — P. 250-256.

8. Jin B., Luo X., Lin H. et al. A meta-analysis of erythropoiesis-stimulating agents in anaemic patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — 12. — P. 249–253.

9. Keane W.F., Brenner B.M., De Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study // *Kidney Int.* — 2003. — 63. — P. 1499–1507.

10. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2013. — doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.

11. Чернишов В.А. Фібриляція передсердь при коморбідності хронічної хвороби нирок та хронічній серцевій недо-

статності: вікові аспекти / В.А. Чернишов, А.О. Несен // *Буковинський медичний вісник.* — 2013. — Т. 17, № 3(2). — С. 199–203.

12. Несен А.О. Патогенетичні механізми і діагностично-терапевтична стратегія поєднання атеросклерозу і хронічної хвороби нирок: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Харків, 2013. — 39 с.

Отримано 07.12.2018,

отримано в оновленому вигляді 04.02.2019,

прийнято до друку 05.02.2019 ■

Родионова В.В.¹, Бойко А.О.¹, Туренко А.А.², Денисенко А.А.²

¹Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

²Коммунальное учреждение «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» Днепропетровского областного совета, г. Днепр, Украина

Предикторы развития и прогрессирования сердечной недостаточности у додиализных больных с хронической болезнью почек

Резюме. Актуальность. Хроническая болезнь почек приводит к раннему поражению сердца и сосудов с развитием сердечной недостаточности. Манифестация одного заболевания приводит к прогрессированию другого, поскольку хроническая сердечная недостаточность является состоянием, при котором миокард и почки патогенетически тесно связаны между собой. **Цель работы** — выявление ранних предикторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 322 пациентов с хронической болезнью почек I–IV стадий. Пациенты были разделены на две группы: в основную вошли пациенты с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек ($n = 50$), в группу сравнения — пациенты с хронической болезнью почек, но без хронической сердечной недостаточности ($n = 50$). Изучали данные клинического осмотра пациентов, лабораторного и инструментального обследования. Полученные результаты обрабатывались статистически. **Результаты.** У пациентов с хронической

болезнью почек и признаками сердечной недостаточности были обнаружены повышенный индекс массы тела, отеки на нижних конечностях, артериальная гипертензия II стадии, 1–2-й степени. На электрокардиограмме зарегистрированы нарушение ритма по типу пароксизмальной тахикардии, фибрилляции предсердий. Выявлены снижение уровня гемоглобина, фильтрационной функции почек, повышение уровня общего холестерина. **Выводы.** Как ранние предикторы развития хронической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек можно рассматривать диастолическую артериальную гипертензию, анемию и повышение уровня общего холестерина. Риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности увеличивается при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Хроническая сердечная недостаточность развивается раньше и быстрее прогрессирует у больных с хронической болезнью почек, возникшей вследствие хронического гломерулонефрита.

Ключевые слова: предикторы развития сердечной недостаточности; хроническая болезнь почек; анемия

V.V. Rodionova¹, O.O. Boyko¹, O.A. Turenko², O.O. Denisenko²

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Municipal Institution "Dnipropetrovsk Multifiled City Clinical Hospital 4" of Dnipropetrovsk Region Council, City Nephrology Center, Dnipro, Ukraine

Predictors of chronic heart failure development and progression in pre-dialysis patients with chronic kidney disease

Abstract. Background. Chronic kidney disease leads to early damage to the heart and blood vessels with the development of heart failure. The manifestation of one disease leads to the progression of another, since chronic heart failure is a condition in which the myocardium and kidneys are pathogenetically closely related to each other. The purpose of the work was to identify early predictors of chronic heart failure development and progression in patients with chronic kidney disease. **Materials and methods.** A retrospective analysis of case histories of 322 patients with chronic kidney disease stages 1–4 was carried out. Patients were divided into two groups: the main group included those with chronic kidney disease and chronic heart failure ($n = 50$), the comparison group — patients with chronic kidney disease, but without chronic heart failure ($n = 50$). We studied the data of clinical, laboratory and instrumental examination. The obtained results were processed statistically. **Results.** Pa-

tients with chronic kidney disease and signs of heart failure had an increased body mass index, leg swelling, and stage 2 hypertension degrees 1–2. The electrocardiography revealed a rhythm disturbance by the type of paroxysmal tachycardia and atrial fibrillation. A decrease in hemoglobin level, filtration function of the kidneys, as well as manifestations of dyslipidemia were detected. **Conclusions.** Diastolic hypertension, anemia and increased total cholesterol can be considered as early predictors of chronic heart failure in patients with chronic kidney disease. Consequently, the risk of heart failure development and progression increases with a decrease in glomerular filtration rate below 60 ml/min. Chronic heart failure develops earlier and progresses faster in patients with chronic kidney disease that developed as a result of chronic glomerulonephritis.

Keywords: predictors of heart failure; chronic kidney disease; anemia

Філіпець Н.Д.¹, Іванов Д.Д.², Гоженко А.І.³¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як основний патогенетичний напрям медикаментозної нефропротекції

Резюме. У роботі висвітлено сучасні напрями медикаментозного лікування нефрологічної патології з патогенетичним обґрунтуванням переважної ролі блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у сучасній нефропротекції. Акцентовано увагу на тому, що патогенез захворювань нирок неминуче асоціюється зі станом РААС, адаптаційно-компенсаторні можливості якої закономірно змінюються на патологічну активацію та безпосередню участь, а саме ангіотензину II — основної ефекторної молекули у структурно-функціональній перебудові нирок. Патогенетичне лікування практично завжди спрямоване на вторинні щодо етіології ланки, отже, модуляція стану РААС є практично обов'язковим і завжди ефективним напрямом нефропротекції. Відповідно, пригнічення надмірних нейрогуморальних впливів на різних рівнях РААС є практично значущими, патогенетично обґрунтованими механізмами збереження функціонуючих нефронів. Призначення різних за фармакодинамікою препаратів залежить від правильного підбору контингенту хворих, успіх лікування — від адекватного клінічній ситуації вибору блокаторів РААС та їх комбінування з нефропротекторами інших фармакологічних класів.

Ключові слова: блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; нирки; патогенетична терапія; нефропротекція

Вступ

Для сучасної нефрологічної практики характерним є перш за все фактичне збільшення кількості хворих. Визначальними причинами невтішної статистики, окрім гострого пошкодження нирок (ГПН), є подальше поширення хронічної хвороби нирок (ХХН). Згідно з даними останніх епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН в Україні становить 7–10 %, більше 500 тисяч пацієнтів мають ознаки ХХН, прогресування якої призводить до повної втрати ренальних функцій [1, 2]. ХХН включає цілу групу відомих нозологій: первинний гломерулонефрит і гломерулонефрит як прояв ниркових дисфункцій системних захворювань (цукровий

діабет, артеріальна гіпертензія (АГ)), вроджені нефропатії, хронічний пієлонефрит, інтерстиційний нефрит, а також безсимптомні та малосимптомні ураження нирок [3–5]. Стрімке зростання числа такого контингенту хворих зумовлене прогресуванням захворюваності на цукровий діабет, старінням населення та, відповідно, підвищенням кількості пацієнтів із пошкодженням нирок судинного генезу [6, 7].

Результати лікування більшості ниркових хвороб залишаються незадовільними, незважаючи на певні успіхи нефрологічної терапії. Причини недостатньої ефективності медикаментозних підходів: переважне застосування препаратів, що багато років

присутні на фармацевтичному ринку, формування взаємопов'язаної ренально-поліорганної дисфункції (синдромів), нефротоксичність базових засобів лікування асоційованих із нефропатіями ко- чи поліморбідних станів, а також труднощі впровадження результатів експериментальної нефрології в практику охорони здоров'я [8–10]. Вищезазначені фактори призвели до зростання кількості пацієнтів, які потребують замісної ниркової терапії. Безумовно, еволюція сучасних технологій сприяє значному подовженню тривалості життя хворих із термінальною стадією ниркової патології. Однак навіть за умов більшої доступності замісних методів лікування у розвинутих країнах світу проблемними є питання фізичної та соціальної реабілітації нефрологічних пацієнтів [11].

Отже, реалізація мети нефропротекції щодо пригнічення прогресування ниркової патології, віддалення гострої ниркової недостатності, оптимізація якості життя пацієнтів і покращення результатів трансплантації нирки потребує комплексного підходу, де провідне місце належить лікарським препаратам.

Мета роботи: висвітлення сучасних напрямів медикаментозного лікування нефрологічної патології з патогенетичним обґрунтуванням переважної ролі блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у сучасній нефропротекції.

Уточнення факторів ризику, адаптаційних і патофізіологічних механізмів надало можливість розробити ґрунтовні схеми етіологічного і патогенетичного лікування ГПН і ХХН. Накопичено чималий досвід медикаментозної стратегії діабетичної нефропатії, нефросклерозу при гіпертонічній хворобі, нефропатії при морбідному ожирінні та метаболічному синдромі, мезангіопроліферативного нефриту (IgA-нефропатії) і мембранозного нефриту [12–15]. Однак фармакологічна нефропротекція не повинна застосовуватись при гострій нирковій недостатності та хронічній термінальній нирковій недостатності, коли єдиним життєво забезпечувальним методом є ниркова замісна терапія [16]. Крім того, при дифузних захворюваннях нирок високої активності: первинних і вторинних швидкопрогресуючих нефритах, гострому лікарському тубулоінтерстиційному нефриті — показані лише високі дози глюкокортикостероїдів, цитостатиків, плазмаферез. Порівняно з етіотропною терапією (антибактеріальною, противірусною) результативність нефропротекції значно нижча при захворюваннях нирок зі встановленою етіологією: дифузному нефриті при підгострому інфекційному ендокардиті, ВІЛ-асоційованій нефропатії, HCV-позитивному (вірус гепатиту С) кріоглобулінемічному мезангіокапілярному нефриті, HBV-позитивній (вірус гепатиту В) мембранозній нефропатії, малярійній нефропатії, паратуберкульозному нефриті, паранеопластичній нефропатії тощо. Від імуносупресивної та етіотропної терапії нефропротекція відрізняється універсальним під-

ходом, а також менш тяжкими і більш оборотними побічними ефектами.

Результати багаторічних науково-практичних досліджень, присвячених розробці сучасних підходів до медикаментозного захисту нирок, дозволили окреслити переважні орієнтири нефропротективної стратегії. Перш за все це класи лікарських засобів, що впливають на фактори, які модифікуються при ураженні нирок і хронізують процес: протеїнурія, клубочкова гіпертензія, системна АГ — блокатори РААС, подвійні інгібітори вазопептидаз, блокатори кальцієвих каналів; гіперсимпатикотонія — β -адреноблокатори; гіпоперфузія нирок і креатинінемія — діуретики; гіперліпідемія — статини; гіперурикемія — урикодепресанти; коагуляція і порушення мікроциркуляції — дезагреганти, вазодилататори, антитромбоцитарні засоби, низькомолекулярні гепарини [17–24]. Сповільнюють прогресування нефросклерозу та ХХН антиоксиданти, антигіпоксанти, рослинні нефропротектори з політропною органопротекторною дією, коректори глікемії, анемії, фосфорно-кальцієвого обміну [25, 26].

Ключовою ланкою нефропротекції є блокада РААС. До групи лікарських засобів, що пригнічують активність циркулюючої і тканинних РААС, відносяться інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) або сартани, антагоністи альдостерону, інгібітори реніну. У нирках надзвичайно високими є концентрації ангіотензиногену і найвищі в організмі концентрації ангіотензинперетворювального ферменту. Інтраренальний ангіотензин II (А II) утворюється в самій нирковій тканині з ангіотензину I, що потрапляє з кровотоком. Тому вміст А II у нирках є достатньо високим навіть за умов зниженого в плазмі крові рівня реніну. Основним джерелом А II у нефроні є гломерулярні подоцити, а також гломерулярні мезангіальні клітини і клітини проксимальних звивистих каналців. Чутливі до А II ангіотензинові рецептори 1-го типу (AT₁) розташовані на люмінальній поверхні каналцевих клітин упродовж усього тубулярного відділу нефрона, в гладкій мускулатурі аферентної та еферентної артерій, у мезангіальних клітинах клубочків. AT₁-рецептори не тільки беруть участь у модуляції судинного тону, але і в прямій стимуляції А II тубулярної реабсорбції іонів натрію та води [27].

Негемодинамічні ефекти клітинної РААС, що взаємопов'язані з гемодинамічними впливами, також відіграють провідну роль у патогенезі гострої і хронічної патології нирок [28, 29]. Встановлено прямий вплив А II на проникність клубочкової мембрани і виникнення протеїнурії — незалежно і вельми значущого фактора прогресування ренальної патології. При гіперактивності РААС А II посилює експресію в подоцитах і мезангіальних клітинах клубочків трансформуючого фактора росту бета, судинного епітеліального фактора росту і тромбоцитарного фактора росту [30, 31]. Наслідком

цих процесів є прискорення апоптозу та патологічної структурно-функціональної перебудови нефроцитів, втрата функціонуючих нефронів. Одним із ланцюгів механізмів дисфункції нирок є активація макрофагів і фагоцитозу під впливом А II, що посилює запальний компонент прямого механічного пошкодження подоцитів і мезангіальних клітин [32]. Водночас А II стимулює утворення наднирниками мінералокортикоїдного гормону альдостерону, який (як і потужний вазоконстриктор ендотелін-1) залучається до процесу ремоделювання нирок.

Ефективність фармакологічної блокади РААС засвідчує зниження протеїнурії — не тільки незалежного маркера прогресуючої нефропатії, але й індуктора експресії запальних і фіброгенних медіаторів, що призводить до дисфункції нирок. Практично всі дослідження, що аналізують результати довгострокового лікування нефрологічних хворих із АГ і цукровим діабетом, констатують антипротеїнуричний ефект іАПФ (еналаприл, моноприл, раміприл, фозиноприл, спіраприл, моексиприл), БРА (валсартан, ірбесартан, кандесартан, лозартан, телмісартан), який не спостерігався за відсутності представників даних класів у схемах лікування [33]. Слід враховувати, що еналаприл, кандесартан переважно виводяться нирковою екскрецією, тому призначаються в дебюті нефропатії. Навпаки, при прогресуванні патології нирок (поступове зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіперкреатиніємія) перевагу слід надавати медикаментам із подвійними шляхами виведення (моноприл, квадроприл, ірбесартан) чи з переважним виведенням печінкою з жовчю (моексиприл, телмісартан) [34, 35]. Однак, незважаючи на загально визнаний взаємозв'язок між активністю РААС і прогресуванням протеїнурії, суттєве зниження альбумінурії під впливом іАПФ і БРА спостерігається переважно при ренальній дисфункції діабетичного та гіпертензивного генезу. В інших клінічних ситуаціях слід комбінувати інгібітори РААС із блокаторами кальцієвих каналів, β -адреноблокаторами, діуретиками.

Пригнічують утворення головного ефекторного пептиду РААС — АТ II — інгібітори вазопептидаз (омапатрилат, ілепатрил). Подібно до іАПФ, інгібітори вазопептидаз збільшують продукцію в нирках семипептидного ангіотензину (АТ 1-7) — внутрішньосистемного функціонального антагоністу А II і підвищують активність ренальної калікреїн-кінінової системи [36]. Додаткова блокада препаратами нейтральних ендопептидаз, які здійснюють метаболізм різноманітних поліпептидів, перешкоджає протеолізу натрійуретичних пептидів, брадикініну й адреномедуліну. Такими механізмами забезпечується гіпотензивний, діуретичний і натрійуретичний ефекти; покращення ниркового кровотоку; пригнічення проліферації мезангіальних клітин, інтерстиційних фіброblastів, запалення в клубочках і пошкодження нефроцитів. Експериментальна оцінка нефропротективних властивостей блокаторів вазо-

пептидаз показала більшу ефективність, ніж іАПФ, при субтотальній нефректомії та діабетичній нефропатії [37, 38]. Однак результати при експериментальних гіперреніновій та злоякісній NO-дефіцитній солечутливій гіпертензивній нефропатіях у щурів не виявили переваг інгібіторів вазопептидаз над іАПФ. Наступні набуті клінічні дослідження ілепатрилу й омапатрилату виявили високу частоту розвитку ангіоневротичного набряку [39].

У тих ситуаціях, коли іАПФ і БРА II не показані чи їх застосування обмежує розвиток побічних ефектів, призначається перший прямий інгібітор реніну — аліскірен. Пригнічення утворення ферменту реніну, який зумовлює трансформацію ангіотензиногену в ангіотензин I, є одним із етапів перешкодження активації РААС. Об'єкти демонстрації нефропротективних ефектів аліскірену — дані дослідження COOPERATE [40]. Було показано, що препарат зменшує альбумінурію, вірогідно перевершуючи монотерапію іАПФ чи БРА, знижує вірогідність погіршення функції нирок при протеїнурії більш ніж 1 грам за добу. Слід зауважити, що нефропротективні ефекти аліскірену проявлялись у клінічних ситуаціях, переважно асоційованих із АГ: метаболічному синдромі, діабетичній нефропатії, ХХН, реноваскулярній АГ різноманітного походження, гіперкреатиніємії внаслідок застосування іАПФ чи БРА. Лише 0,6 % препарату виводиться з сечею, що забезпечує певні переваги для застосування аліскірену. Однак незавершеність ряду досліджень, недостатня інформація щодо переносимості та ризик нейрогуморального дисбалансу при монотерапії чи комбінуванні зумовлюють обережне призначення аліскірену пацієнтам із вираженим порушенням функції нирок.

Слід зауважити, що блокада ефектів АТ II спричиняє гіперурикемію, гіперкаліємію та не запобігає утворенню альдостерону. Навпаки, внаслідок гіперкаліємії та активації інших механізмів викид альдостерону, що бере участь у механізмах кардіоренального синдрому, збільшується. Альдостерон — регулятор обміну іонів натрію, калію, судинного об'єму рідини, артеріального тиску і водночас стимулятор клітинної гіпертрофії та фіброзу. Наслідками індукованого гіперкаліємією викиду альдостерону є посилення склерозування інтерстицію нирок, зростання протеїнурії та прогресування ХХН. Існують експериментальні дані, що вказують на зменшення процесів фіброзування в нирках і значний антипротеїнуричний ефект у конкурентного антагоніста альдостерону — спіронолактону та селективного інгібітора альдостерону — еплеренону [41]. Обидва препарати перешкоджають зв'язуванню рецепторів із альдостероном, водночас вагомою перешкодою до їх призначення при прогресуючій нефропатії є небезпека розвитку гіперкаліємії [42].

Варто зазначити, що важливою особливістю нефрологічних захворювань є наявність спільного патогенетичного ланцюга — пошкодження прокси-

мального відділу нефрона. Дисфункція проксимальних каналців, надто чутливих до гіпоксії, ішемії, нефротоксикантів, імунозапального пошкодження, призводить до втрат іонів натрію із сечею, що компенсується зростанням дистального транспорту завдяки активації внутрішньониркової РААС за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Надлишок іонів натрію в сечі діє на клітини *macula densa* — метаболічні детектори та хемосенсиори в дистальному відділі нефрона, збільшується синтез реніну в юктагломерулярному апараті нирок, який зумовлює трансформацію ангіотензиногена в ангіотензин I [43]. Це призводить до зростання у нирках А II, під впливом якого спазмується приносяча артеріола, обмежується не тільки фільтраційна фракція іонів натрію і швидкість клубочкової фільтрації, але також розвивається ішемія кіркової речовини з активацією перекисного окиснення ліпідів і вторинним пошкодженням проксимального каналця. Водночас А II у мозковій речовині нирок негативно впливає на каналні та інтерстицій, де спричиняє порушення відтоку крові з розвитком венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу, подальшої заміни фібрину на колаген. Власне, ішемічне і реперфузійне пошкодження приносячої артеріоли, а також вазоконстрикторний вплив А II на виносну артеріола зумовлюють розвиток внутрішньонефронної гіперфільтрації та формування хибного кола тубуло-інтерстиційного синдрому [44].

Таким чином, незважаючи на те, що процес активації РААС є вторинним відносно до початкового пошкодження каналцевого відділу нефрона, механізми РААС відіграють роль провідної ланки в патогенезі нефрологічних захворювань. Патогенетичне лікування також практично завжди спрямовано на вторинні щодо етіології ланки, тому модуляція стану РААС є практично обов'язковою і завжди ефективною.

Висновки

Отже, розвиток нефрологічної патології неминуче асоціюється з РААС, адаптаційно-компенсаторні можливості якої закономірно змінюються на патологічну активність та безпосередню участь, а саме А II — основної ефекторної молекули у структурно-функціональній перебудові нирок. На сьогодні переконливо доведена ефективність іАПФ і БРА в сповільненні темпів прогресування нефропатій і збереженні функціонуючих нефронів [45]. Слід ще раз зауважити, що не тільки А II, але ренін і альдостерон є тригерами патогенетичних механізмів, незалежними факторами розвитку та ускладнень ХХН. Із цієї точки зору пригнічення надмірної активності РААС на різних рівнях, є практично значущими фармакологічними напрямками блокади патологічних нейрогуморальних ефектів. За умов перенасичення фармацевтичного ринку вельми важливою є диференційна тактика нефропротекції. Призначення різних за фармакодинамікою препаратів ви-

значається контингентом хворих, успіх лікування залежить від адекватного клінічній ситуації вибору блокаторів РААС, як і від правильного комбінування з представниками інших фармакологічних класів із нефропротекторними властивостями.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Рецензенти: проф. Ю.Е. Роговой, проф. Л.М. Шафран.

Список літератури

1. Пиріг Л.А. *Організація нефрологічної допомоги в Україні: сучасний стан і перспективи* // Почка. — 2016. — № 4(18). doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.4.18.2016.84319>.
2. Caravaca-Fontán F., Azevedo L., Luna E., Caravaca F. *Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages* // Clin. Kidney J. — 2017. — Vol. 11, № 2. — P. 246-253. doi: [10.1093/ckj/sfx083](https://doi.org/10.1093/ckj/sfx083).
3. Гоженко А.И., Кузнецова Е.С., Кузнецова Е.Н. *Функциональный почечный резерв у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек* // Нефрология. — 2015. — Т. 19, № 4. — С. 95-99. <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/115/0>.
4. Ivanov D.D. *Central Hemodynamics and Drugs of Choice for the Correction of Hypertension in Chronic Kidney Disease* // Почка. — 2016. — № 1(15). <https://doi.org/10.22141/2307-1257.1.15.2016.71468>.
5. *Класифікація хвороб сечової системи* // Український журнал нефрології та діалізу. — 2018. — № 1(57). — С. 4-23.
6. Liu M., Li X.C., Lu L., Cao Y., Sun R.R., Chen S., Zhang P.Y. *Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease* // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2014. — Vol. 18, № 19. — P. 2918-26. <https://www.europeanreview.org/article/7900>.
7. Subbiah A.K., Chhabra Y.K., Mahajan S. *Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup* // Heart Asia. — 2016. — Vol. 8, № 2. — P. 56-61. doi: [10.1136/heartasia-2016-010809](https://doi.org/10.1136/heartasia-2016-010809).
8. Mindikoglu A.L., Pappas S.C. *New Developments in Hepatorenal Syndrome* // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2018. — Vol. 16, № 2. — P. 162-177. doi: [10.1016/j.cgh.2017.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.041).
9. Braam B., Joles J.A., Danishwar A.H., Gaillard C.A. *Cardiorenal syndrome-current understanding and future perspectives* // Nat. Rev. Nephrol. — 2014. — Vol. 10, № 1. — P. 48-55. doi: [10.1038/nrneph.2013.250](https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.250).
10. Perazella M.A. *Renal vulnerability to drug toxicity* // CJASN. — 2009. — Vol. 4, № 7. — P. 1275-1283. doi: [10.2215/CJN.020309](https://doi.org/10.2215/CJN.020309).
11. Christiansen S., Christensen S., Pedersen L. et al. *Timing of renal replacement therapy and long-term risk of chronic kidney disease and death in intensive care patients with acute kidney injury* // Crit. Care. — 2017. — Vol. 21, № 1. — P. 326. doi: [10.1186/s13054-017-1903-y](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1903-y).
12. Keri K.C., Samji N.S., Blumenthal S. *Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives* // J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect. — 2018. — Vol. 8, № 4. — P. 200-207. doi: [10.1080/20009666.2018.1500423](https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1500423).

13. Liang S., Le W., Liang D. et al. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study // *BMC Nephrol.* — 2016. — 17. — 42. Published 2016 Apr 11. doi: 10.1186/s12882-016-0254-2.
14. Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C., World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic // *Can. J. Kidney Health Dis.* — 2017. — Vol. 4. — 2054358117698669. Published 2017 Mar 8. doi: 10.1177/2054358117698669.
15. Ruggenti P., Fervenza F.C., Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift // *Nat. Rev. Nephrol.* — 2017. — Vol. 13, № 9. — P. 563-579. doi: 10.1038/nrneph.2017.92.
16. Bagshaw S.M., Darmon M., Ostermann M. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury // *Intensive Care Med.* — 2017. — Vol. 43, № 6. — P. 841-854. doi: 10.1007/s00134-017-4762-8.
17. Zhang F., Liu H., Liu D. et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease // *Curr. Hypertens.* — 2017. — Vol. 19, № 9. — 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9.
18. Haltia O., Törmänen S., Eräranta A. et al. Vasopeptidase Inhibition Corrects the Structure and Function of the Small Arteries in Experimental Renal Insufficiency // *J. Vasc. Res.* — 2015. — Vol. 52, № 2. — P. 94-102. doi: 10.1159/000431368.
19. Li X., Yang M.S. Effects of T-type calcium channel blockers on renal function and aldosterone in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 10. — P. e109834. doi: 10.1371/journal.pone.0109834.
20. Tomiyama H., Yamashina A. Beta-Blockers in the Management of Hypertension and/or Chronic Kidney Disease // *Int. J. Hypertens.* — 2014. — Vol. 2014. — 919256. doi: 10.1155/2014/919256.
21. Hoshino T., Ookawara S., Miyazawa H. et al. Renoprotective effects of thiazides combined with loop diuretics in patients with type 2 diabetic kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2015. — Vol. 19, № 2. — P. 247-253. doi: 10.1007/s10157-014-0981-2.
22. Takazakura A., Sakurai M., Bando Y. et al. Renoprotective effects of atorvastatin compared with pravastatin on progression of early diabetic nephropathy // *J. Diabetes Invest.* — 2015. — Vol. 6, № 3. — P. 346-353. doi: 10.1111/jdi.12296.
23. Vargas-Santos A.B., Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD // *Am. J. Kidney Dis.* — 2017. — Vol. 70, № 3. — P. 422-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.055.
24. Lutz J., Jurk K., Schinzel H. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* — 2017 — Vol. 10. — P. 135-143. doi: 10.2147/IJNRD.S105771.
25. Al-Waili N., Al-Waili H., Al-Waili T., Salom K. Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials // *Redox Rep.* — 2017. — Vol. 22, № 3. — P. 99-118. doi: 10.1080/1351002.2017.1297885.
26. Suki W.N., Moore L.W. Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease // *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* — 2016. — Vol. 12, 4 Suppl. — P. 6-9. doi: 10.14797/mdej-12-4s1-6.
27. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — Vol. 59, № 3. — P. 251-287. doi: 10.1124/pr.59.3.3.
28. Иванов Д.Д. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, скорость клубочковой фильтрации и артериальное давление // *Почки.* — 2018. — Т. 7, № 1. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2307-1257.7.1.2018.122214.
29. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* — 2006. — № 2. — С. 9-15.
30. Tufro A., Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy // *Semin. Nephrol.* — 2012. — Vol. 32, № 4. — P. 385-393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010.
31. Xu J., Lamouille S., Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition // *Cell. Res.* — 2009. — Vol. 19, № 2. — P. 156-172. doi: 10.1038/cr.2009.5.
32. Xu Z., Li W., Han J. et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2) // *Sci. Rep.* — 2017. — Vol. 7. — 44911. doi: 10.1038/srep44911.
33. Zhang F., Liu H., Liu D. et al. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2017. — Vol. 19, № 9. — 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9.
34. Cernes R., Mashavi M., Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2011. — Vol. 7. — P. 749-59. doi: 10.2147/VHRM.S22591.
35. Agrawal A., Kamila S., Reddy S. et al. Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study // *J. Drug. Assess.* — 2016. — Vol. 5, № 1. — P. 24-28. doi: 10.1080/21556660.2016.1252380.
36. Wang T., Takabatake T. Effects of Vasopeptidase Inhibition on Renal Function and Tubuloglomerular Feedback in Spontaneously Hypertensive Rats // *Hypertens. Res.* — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 611-618.
37. Davidson E.P., Coppey L.J., Holmes A. et al. Effect of treatment of high fat fed/low dose streptozocin-diabetic rats with Ipepatril on vascular and neural complications // *European Journal of Pharmacology.* — 2011. — Vol. 668. — P. 497-506. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.016.
38. Velkoska E., Dean R.G., Burchill L. et al. Reduction in renal ACE2 expression in subtotal nephrectomy in rats is ameliorated with ACE inhibition // *Clin. Sci. (Lond.).* — 2010. — Vol. 118, № 4. — P. 269-279. doi: 10.1042/CS20090318.
39. Zanchi A., Maillard M., Burnier M. Recent clinical trials with omapatrilat: new developments // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 346-352.
40. Sen S., Sabirli S., Özyiğit T., Üresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* — 2013. — Vol. 4, № 5. — P. 232-241. doi: 10.1177/2040622313495288.
41. Chen H., Sun F., Zhong X. et al. Eplerenone-mediated aldosterone blockade prevents renal fibrosis by reducing renal inflammation, interstitial cell proliferation and oxidative stress. // *Kidney Blood Press Res.* — 2013 — Vol. 37, № 6. — P. 557-566. doi: 10.1159/000355736.
42. Eschalier R., McMurray J.J., Swedberg K. et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Sur-

vIval Study in Heart Failure) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62, № 17. — P. 1585–1593. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.086.

43. Peti-Peterdi J., Harris R.C. *Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21, № 7. — P. 1093–6. doi: 10.1681/ASN.2009070759.

44. Гоженко А.І. *Функціональний нирковий резерв: монографія* / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса: Фенікс, 2015. — 182 с.

45. Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. *Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск* // *Почки.* — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 81–86. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.

Отримано 15.01.2019

Отримано у виправленому вигляді 05.02.2019

Прийнято до друку 06.02.2019 ■

Филипец Н.Д.¹, Иванов Д.Д.², Гоженко А.И.³

¹Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

²Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, Украина

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основное патогенетическое направление медикаментозной нефропротекции

Резюме. В работе освещены современные направления медикаментозного лечения нефрологической патологии с патогенетическим обоснованием преимущественной роли блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в современной нефропротекции. Акцентировано внимание на том, что патогенез заболеваний почек неизбежно ассоциируется с состоянием РААС, адаптационно-компенсаторные возможности которой закономерно изменяются на патологическую активацию и непосредственное участие, а именно ангиотензина II — основной эффекторной молекулы в структурно-функциональной перестройке почек. Патогенетическое лечение практически всегда направлено на вторичные по отношению к этиологии этапы развития, следовательно, модуля-

ция состояния РААС является практически обязательным и всегда эффективным направлением нефропротекции. Соответственно, угнетение чрезмерных нейрогуморальных влияний на разных уровнях РААС является практически значимыми, патогенетически обоснованными механизмами сохранения функционирующих нефронов. Назначение препаратов с различной фармакодинамикой зависит от правильного подбора контингента больных, успех лечения — от адекватного клинической ситуации выбора блокаторов РААС и их комбинирования с нефропротекторами других фармакологических классов.

Ключевые слова: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; почки; патогенетическая терапия; нефропротекция

N.D. Filipets¹, D.D. Ivanov², A.I. Gozhenko³

¹Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

³State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Transport Medicine", Odesa, Ukraine

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers as the main pathogenetic approach of drug nephroprotection

Abstract. The paper considers the modern trends in the therapy of nephrologic pathology with nosotropic justification of the predominant role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers in modern nephroprotection. The attention is paid to the fact that the pathogenesis of kidney diseases is inevitably associated with the state of RAAS, whose adaptive and compensatory possibilities are naturally changing for pathologic activation and direct involvement, namely, angiotensin II, the main effector molecule, in the structural and functional rebuilding of the kidneys. Pathogenetic therapy is virtually always directed at secondary etiology links, therefore, the modulation of the RAAS state is practically obligatory and

is always an effective approach to nephroprotection. Accordingly, suppression of excessive neurohumoral effects at different levels of RAAS is practically relevant, pathogenetically justified mechanism for the preservation of functional nephrons. Administration of drugs with different pharmacodynamic properties depends on the correct selection of patients' population, the success of therapy — on the adequate selection of RAAS blockers taking into account the clinical situation and their combination with nephroprotectors of other pharmacological classes.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system blockers; kidneys; pathogenetic therapy; nephroprotection

Іванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Імунопрофілактика рецидивуючих інфекцій сечових шляхів

Резюме. Рецидивуючі інфекції сечових шляхів є важливою проблемою сучасної медицини. Виділяють дві основні групи рецидивуючих інфекцій: перша — ті, що перебігають на тлі аномалій розвитку органів сечової системи, друга — ті, що рецидивують без видимої причини. Повторні курси антибіотикотерапії, як правило, не забезпечують санацію сечових шляхів при рецидивуючих інфекціях сечового тракту. У даній роботі подана схема терапії, призначена для лікарів практичної охорони здоров'я, що демонструє переваги комплексного підходу, основу якого становить імунопрофілактика препаратом Уривак на тлі профілактичної терапії Макмірором і фітопрепаратами (УроПак-36). Наведено послідовність й поєднання препаратів, вказано тривалість прийому й розкрито імунологічну доцільність поданого підходу. Матеріал призначений для практикуючих лікарів, які займаються лікуванням рецидивуючих інфекцій сечового тракту.

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечових шляхів; імунопрофілактика рецидивуючих інфекцій сечового тракту; Уривак; Макмірор; УроПак-36

Рецидивуючі інфекції сечових шляхів (ІСШ) становлять серйозну проблему сучасної медицини [1]. Їх можна розподілити на 2 групи: перша — інфекції, що рецидивують на тлі порушень уродинаміки, частіше перебігають як пієлонефрит і належать до групи персистуючих інфекцій [2], друга група — ІСШ, що рецидивують за відсутності порушень уродинаміки, вони зазвичай класифікуються як незавершені й клінічно перебігають як інфекції нижніх сечових шляхів (цистит) [3]. В умовах незавершеної інфекції для усунення бактеріального росту в сечовивідних шляхах початкової терапії недостатньо (неадекватна терапія, недостатня антимікробна концентрація сечі, резистентність до антибіотиків) [2, 4]. Рецидивуючі інфекції можуть призводити до утворення рубців і поступової втрати функції нирок [5].

Настанови Європейської асоціації урологів (2018) рекомендують антибіотико- та імунопрофілактику для лікування рецидивуючих інфекцій сечового тракту. Довгострокову антибактеріальну протирецидивну терапію слід розглядати у випад-

ках високої схильності до повторення ІСШ і ризику пошкодження нирок. Сік журавлини, а також пробіотики теж можуть запобігти рецидиву ІСШ [11]. Імунопрофілактика дає більш стійкий ефект і може проводитися індустріальними лізатами бактерій, наприклад, Уриваком і автолізатами бактерій. Останні більш ефективні, але незручні й мають більшу кількість побічних ефектів [3].

Автолізати бактерій становлять основу імунопрофілактики рецидивуючих ІСШ. Відповідно до сучасного вчення про імунологічні механізми локального запалення в імунокомпетентних людей, адаптивний (набутий) імунітет включається на 3-тю — 4-ту добу запалення. Адаптивний імунітет активує імунну відповідь у вогнищі запалення. На надвеликі дози антигену імунна відповідь не формується, спостерігається розвиток толерантності високої дози (параліч Фелтона) або, в умовах щоденного тривалого введення малих доз антигену, розвивається толерантність малих доз (феномен Дресслера). Вважається, що необхідно використовувати оптимальні інтервали між повторними іму-

Таблиця 1. Схема протирецидивної терапії ІСШ

Продукт	Доза	Тривалість призначення	Примітка
Базове призначення			
Уривак (6-валентна вакцина)	1 капсула натще	10 днів на місяць протягом 3–6 місяців із перервами між прийомами не менше від 20 днів	За необхідності — повторний курс через півроку
Макмірор	1 таблетка на ніч	6 місяців	Продовжувати терапію можна до 12 місяців поспіль за умови збереження ремісії
Додатково фітопрепарат			
УроПак-36	1 капсула вранці	6 місяців	Продовжувати терапію можна до 12 місяців поспіль за умови збереження ремісії

нізаціями для отримання найбільш високої імунної відповіді — це, по суті, закон ревакцинації, оптимальний інтервал становить 3–4 тижні, протягом яких спостерігається сумація подразнень: чим більше сумація, тим більше антитіл. Важливим є також склад індустріального лізату, який на сьогодні найбільш повний у продукті Уривак (інактивовані збудники *Escherichia coli*, *Propionibacterium acnes*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Схема протирецидивної терапії ІСШ наведена в табл. 1.

На основі власного досвіду й офіційних рекомендацій пропонується використовувати препарати таким чином:

— 10 днів по 1 капсулі натще паралельно з антибіотиками/уросептиками, а потім продовжити до трьох таких циклів (10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерви) — ефективне лікування локального запалення з метою запобігання повторним епізодам у пацієнтів, в анамнезі яких уже були епізоди ІСШ;

— шість циклів «10 днів по 1 капсулі натще, 20 днів перерви» — терапія, спрямована проти персистенції збудника, рекомендована з протирецидивною метою в пацієнтів із хронічними рецидивуючими ІСШ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Отримано 11.02.2019 ■

Список літератури

1. National Library of Medicine, or "Vancouver style" (International Committee of Medical Journal Editors): DynaMed Plus [Internet]. — Ipswich (MA): EBSCO Information Services, 1995. — Record No. 115591, Urinary tract infection (UTI) in children; [updated 2018 Jul 23]. — <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115591/Urinary-tract-infection-UTI-in-children#Complications-and-Prognosis>.

2. Radmayr C., Bogaert G., Dogan H.S., Kočvara R., Nijman J.M. et al. Guidelines on paediatric urology. — 2015. — https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3_8_2.

3. Chang S.J. et al. Elevated postvoid residual urine volume predicting recurrence of urinary tract infections in toilet-trained children // *Pediatr. Nephrol.* — 2015. — 30. — 1131. — <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673516>

4. Koyle M.A., Shifrin D. Issues in febrile urinary tract infection management // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2012 Aug. — 59(4). — 909-22.

5. Ivanov D.D. Possibilities of current anti-relapsing treatment of urinary tract infections in children // *Pediatric nephrology.* — 2018. — Vol. 33, № 10. — P. 1812.

6. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления // *Медицинская иммунология.* — 2011. — Т. 13, № 6. — С. 557-568.

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Иммунопрофилактика рецидивирующих инфекций мочевых путей

Резюме. Рецидивирующие инфекции мочевого тракта представляют собой важную проблему современной медицины. Выделяют две основных группы рецидивирующих инфекций: первая — протекающие на фоне аномалий развития органов мочевой системы, вторая — рецидивирующие без видимой причины. Повторные курсы анти-

биотикотерапии, как правило, не обеспечивают санацию мочевых путей при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта. В настоящей работе представлена схема, предназначенная для врачей практического здравоохранения, которая демонстрирует преимущества комплексного подхода, основу которого составляет иммунопрофилактика

препаратом Уривак на фоне профілактичної терапії Макміролом і фітопрепаратами (УроПак-36). Приведена послідовність і поєднання препаратів, вказана тривалість прийому і розкрито імунологічна цільовість представленого підходу. Матеріал

предназначен для практикуючих лікарів, займаючихся лікуванням рецидивуючих інфекцій сечового тракту.

Ключевые слова: рецидивующие инфекции мочевого тракта; иммунопрофилактика рецидивующих инфекций мочевого тракта; Уривак; Макмирор; УроПак-36

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Immunoprophylaxis of recurrent urinary tract infections

Abstract. Recurrent urinary tract infections are an important issue in modern medicine. There are 2 main groups among recurrent infections: the first, occurring against the background of abnormal development of the urinary organs, and the second, recurring for no apparent reason. Repeated courses of antibiotic therapy, as a rule, are not accompanied by sanitation of the urinary tract in recurrent urinary tract infections. This paper presents a treatment scheme for practical health care physicians, demonstrating the advantages of an integrated approach, which is based on drug immunoprophylaxis

with Urivac against the background of preventive therapy with Macmiror and herbal medicinal products (Uropak-36). A specific sequence and combination of drugs is given, the duration of administration is indicated, and the immunological expediency of the presented approach is disclosed. This article is intended for practitioners engaged in the treatment of recurrent urinary tract infections.

Keywords: recurrent urinary tract infections; immunoprophylaxis of recurrent urinary tract infections; Urivac; Macmiror; Uropak-36

Verification of Antigenic Causes

VAC®- ЗАСОБИ ВЕРИФІКАЦІЯ ЗБУДНИКА



VAC®-засоби: **Акневак /Acnevak**, **Кандівак /Candidivak**, **Уривак /Urivak**, детально інструкція на compendium.com.ua Містять лактозу! Властивості. VAC®-засоби виробляються з використанням сучасних біотехнологій та методів очищення. Містять комбінацію очищених лізатів (високоочищені інактивовані мікроорганізми) з оригінальних запатентованих виробником бактеріальних штамів типових збудників, що викликають акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення, відповідно до продуктів. Тим самим VAC®-засоби активують специфічну й неспецифічну, клітинну та гуморальну імунну відповідь до захворювань, збудниками яких є вищевказані мікроорганізми. Після рекомендованої дози імунна відповідь організму до відповідних збудників зберігається тривалий час. У доклінічних і клінічних дослідженнях VAC®-засоби продемонстрували наступну дію: стимулюють захисну активність макрофагів; збільшують кількість популяції Т-лімфоцитів [CD4]; підвищують концентрацію секреторного ІgА на поверхні слизових та шкіри; стимулюють утворення захисних адгезивних молекул. **Рекомендації до споживання.** Вживати як додаткове джерело інактивованих мікроорганізмів, які викликають гострі та хронічні запальні захворювання, такі як акне, фурункульоз, мікробну екзему, кандидози шкіри та слизових, урологічні запалення, відповідно до продуктів, що сприяє підвищенню резистентності (опірності) організму до цих збудників. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим та дітям з 7 років по 1 капсулі на день, натщесерце. Повний курс складає 3 курси по 10 днів, з перервами між ними по 20 днів. **Термін вживання:** подальше споживання та можливість повторного курсу узгоджується з лікарем. Продукт не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування! **Застереження при використанні:** гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. У разі розвитку алергічних реакцій або ознак непереносимості продукту вживання слід негайно припинити. Щодо можливого використання вагітним та жінкам в період лактації необхідно попередньо проконсультуватися з лікарем. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Не перевищувати рекомендовану дозу. **Форма випуску:** капсули масою 250 (255) мг, по 10 капсул в блистері, 3 блистери в картонній коробці. **Номер партії (серії) виробництва, дата виготовлення:** зазначені на упаковці. **Строк придатності:** 60 місяців. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, темному та недоступному для дітей місці при температурі до 25 °С. **Виробник:** Біовета/Biovet-a, a. s., Medical Department, Komenského 212, 683 23, Ivanovice na Hané, Czech Republic. **Імпортер:** ТОВ «ЗДРАВІО», 04071, Київ, вул. Хорива, 39-41, Україна. **Тел. +38(0)4415037868. Претензії від споживачів приймаються за адресою імпортера:** 04071, Київ, вул. Хорива, 39-41, Україна. **Тел. +38(0)4415037868. Без ГМО. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Звіт МОЗ № 3/8 - А - 4790 - А3183Е від 09.11.2016 р.**

ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків, спричинених СН¹



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС³
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80–90 %¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.
2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: мінімальна калійуретична дія торасеміду в порівнянні з фуросемідом. 3. Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії / О.М. Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207), 2017, стр. 11-15.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг, або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ С03С А04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг, або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг, або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-PEЦ-0219

DOI: 10.22141/2307-1257.8.1.2019.157796

Wilfried Mullens^{1,2}, Kevin Damman³, Veli-Pekka Harjola⁴, Alexandre Mebazaa⁵, Hans-Peter Brunner-La Rocca⁶, Pieter Martens^{1,2}, Jeffrey M. Testani⁷, W.H. Wilson Tang⁸, Francesco Orso⁹, Patrick Rossignol¹⁰, Marco Metra¹¹, Gerasimos Filippatos^{12, 13}, Petar M. Seferovic¹⁴, Frank Ruschitzka¹⁵, Andrew J. Coats¹⁶

Застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності: офіційна заява Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів

Резюме. Для більшості епізодів гострої серцевої недостатності характерне посилення симптомів та ознак застійних явищ з об'ємним перенавантаженням. Мета терапії в таких пацієнтів полягає в полегшенні застійних явищ шляхом досягнення нормоволемії, головним чином за допомогою терапії діуретиками. Проте належне застосування діуретиків залишається складним, особливо при погіршенні функції нирок, резистентності до діуретиків та порушеннях балансу електролітів. У цій офіційній заяві розглядається застосування діуретиків при застійній серцевій недостатності. У роботі розглядаються поширені проблеми, такі як: 1) оцінка застійних явищ та клінічної нормоволемії; 2) оцінка відповіді на діуретики/резистентності до діуретиків при лікуванні гострої серцевої недостатності; 3) підхід до поетапних фармакологічних стратегій застосування діуретиків на основі відповіді на діуретики; 4) лікування поширених порушень балансу електролітів. Рекомендації наведені відповідно до доступних настанов, свідчень та експертних висновків.

Ключові слова: діуретики; серцева недостатність; гостра серцева недостатність; фармакотерапія; петльові діуретики

¹Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

²University of Hasselt, Hasselt, Belgium

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

⁴Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

⁵University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRIN INI-CRCT, Paris, France

⁶Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

⁷Yale University, New Haven, CT, USA

⁸Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

⁹University of Florence, Florence, Italy

¹⁰Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRIN INI-CRCT, Nancy, France

¹¹University of Brescia, Brescia, Italy

¹²National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

¹³University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

¹⁴University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

¹⁵UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

¹⁶IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

Природний перебіг серцевої недостатності характеризується епізодами гострої декомпенсації, що пов'язується з великою кількістю супутніх захворювань та високою смертністю та є тягарем для економіки нашого суспільства [1, 2]. Посилення ознак і симптомів застійних явищ є основною причиною надходження пацієнтів із гострою серцевою недостатністю до відділень невідкладної допомоги [3–5]. Незважаючи на те, що застійні явища часто розвиваються протягом тривалого часу до гострого прояву, у наступних розділах цієї роботи така ситуація буде називатися гострою серцевою недостатністю. Лише в невеликій частці пацієнтів виникають гострі ознаки й симптоми низької перфузії [4]. З огляду на важливу роль застійних явищ при серцевій недостатності діуретики є основою терапії при серцевій недостатності [6]. У настановах наполегливо рекомендується використання петльових діуретиків для полегшення ознак і симптомів гіперволемії (клас I, рівень доказовості B) [7]. У цій роботі розглядається практичне використання діуретиків у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю на основі сучасних свідчень та експертних висновків.

Застійні явища при серцевій недостатності

Визначення та механізми застійних явищ

Застійні явища при серцевій недостатності визначаються як ознаки та симптоми накопичення позаклітинної рідини, що призводить до підвищення тиску наповнення серця [8]. Тиск наповнення є об'єднаним результатом систолічної та діастолічної функції серця, об'єму плазми та венозної місткості/еластичності [9–11]. Серцева недостатність із підвищеною нейрогуморальною активацією призводить до затримки ниркового натрію та води, що викликає підвищення об'єму плазми [11, 12]. Окрім того, індуковане виведення призводить до внутрішнього звуження артерій і вен, що викликає перерозподіл крові з вісцеральної судинної системи до циркулюючої крові при наявному збільшенні об'єму [13]. У результаті збільшується венозний відтік та тиск наповнення серця [11]. Окрім того, емнісна функція вен погіршується під час тривалого звуження вен та/або підвищеної індукованої активації при гострій серцевій недостатності [11, 14, 15]. Варто відзначити, що терміни «об'ємне перевантаження» та «застійні явища» часто використовуються як взаємозамінні. Проте було продемонстровано, що 54 % пацієнтів, які потрапляють до лікарні з приводу гострої серцевої недостатності, набирають ≤ 1 кг протягом місяця до госпіталізації, що дозволяє припустити, що термін «об'ємне перевантаження» недостатньо повно характеризує патофізіологію гострої серцевої недостатності і перерозподіл об'єму також сприяє розвитку ознак і симптомів застою крові [16, 17]. Окрім того, серцева недостатність часто пов'язується з кахексією, що утруднює інтерпретацію змін маси тіла. Також кахексія може призводити до втрати білків плазми крові, зниження онкотичного

тиску плазми, утруднення відновлення об'єму плазми з інтерстиціальної тканини [18, 19]. Окрім того, зниження маси тіла під час госпіталізації не обов'язково пов'язане з підвищенням частоти стаціонарних супутніх захворювань та смертності або супутніх захворювань та смертності після виписки, проте збільшення маси тіла може пов'язуватися з несприятливим результатом [20, 21]. У зв'язку з цим у настановах Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності рекомендується розрізняти гострий перерозподіл рідини та об'ємне перевантаження у пацієнтів із застійними явищами (некласова рекомендація) [7]. Оскільки діуретики головним чином застосовуються для зниження надлишкового об'єму, наступні розділи роботи будуть присвячені застійним явищам із надмірним об'ємним перевантаженням.

Виявлення застійних явищ при серцевій недостатності

Незважаючи на те, що внутрішньосудинне співвідношення між тиском та об'ємом може відрізнятися в різних пацієнтів та в різних клінічних ситуаціях, золотим стандартом діагностики застійних явищ при серцевій недостатності є катетеризація серця з безпосереднім вимірюванням тиску у правому передсерді та тиску заклинювання у легеневи капілярах (PCWP) [22]. Проте інвазивна природа цього методу обмежує його рутинне використання в клінічній практиці. Окрім того, використання катетеризації легеневої вени для управління протизастійною терапією не призвело до покращення результатів у дослідженні застійної серцевої недостатності та ефективності катетеризації легеневої артерії (ESCAPE) порівняно з серійним клінічним обстеженням, незважаючи на значне покращення гемодинаміки [23]. Діагностична точність неінвазивних клінічних та технічних досліджень застійних явищ оцінювалася порівняно з інвазивним дослідженням гемодинаміки та характеризувалася мінливою чутливістю та специфічністю (табл. 1) [22–28]. Фізичні ознаки і симптоми застійних явищ ґрунтуються на визначенні підвищеного тиску наповнення та/або накопичення екстрасудинної рідини на фоні підвищеного тиску наповнення. Таким чином, пульс яремної вени є найбільш корисним результатом фізичного обстеження для визначення об'ємного статусу пацієнта. Прискорений пульс яремної вени (ПЯВ) вказує на системні застійні явища, окрім того, існує висока чутливість (70 %) та специфічність (79 %) між високим ПЯВ та підвищеним лівостороннім тиском наповнення. Зміни ПЯВ під час терапії зазвичай відображають зміни у лівосторонньому тиску наповнення, хоча існує значна варіабельність суб'єктивної експертної оцінки щодо ступеня підвищення ПЯВ [29–31]. Проте серія досліджень за участю 50 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю продемонструвала, що фізичні ознаки застійних явищ (хрипи, набряк та прискорення ПЯВ) були відсутні у 42 % пацієнтів з PCWP ≥ 22 мм

рт.ст. [32]. Окрім того, навички проведення фізично-го обстеження в поточній практиці погіршилися [33]. Також у той час як рентген грудної клітки може показувати ознаки застою в легенях і плевральній рідині, відхилення на рентгені грудної клітки відсутні у 20 % пацієнтів із застійними явищами [34]. Порівняно з

рентгеном грудної клітки ультразвукова діагностика легень є більш ефективною щодо виключення інтерстиціального набряку та плеврального екссудату. Ультразвук легень дозволяє визначити В-лінії, що йдуть із позасудинної рідини до інтерстиціальної тканини та альвеол [35, 36]. Більше трьох В-ліній у понад двох

Таблиця 1. Чутливість та специфічність різних клінічних і технічних параметрів для визначення застійних явищ (адаптовано з робіт Gheorghide [22], Nagueh [24], Mullens [25], Parrinello [26] і Volpicelli [27])

Параметр	Чутливість, %	Специфічність, %	Компаратор (діагностичне значення), мм рт.ст.	Коментар
Клінічна оцінка				
<i>Правостороння</i>				
ПЯВ > 8 см	48	78	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням
Рефлюкс яремної вени	50	75	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням
Гепатомегалія	51	62	RAP > 7	Складно визначити в пацієнтів з ожирінням, інші причини, окрім СН
Двосторонній набряк ніг	94	10	RAP > 7	Не пов'язаний із СН набряк дає хибнопозитивний результат
<i>Лівостороння</i>				
Диспное	50	73	PCWP > 18	Велика кількість причин диспное
Диспное при фізичному навантаженні	66	52	PCWP > 18	Велика кількість причин диспное при фізичному навантаженні
Ортопное	66	47	PCWP > 18	Може мати некардіальне походження або бути відсутнім
S3	73	42	PCWP > 18	Варіабельність результатів в одного дослідника
Хрипи	13	90	PCWP > 18	Може мати некардіальне походження або бути відсутнім
Ехокардіографічна оцінка				
<i>Правостороння</i>				
Колапс НПВ	12	27	RAP > 7	Складно використовувати в пацієнтів на вентиляції легень із позитивним тиском
Інспіраторний діаметр НПВ < 12 мм	67	91	RAP > 7	Неможливо використовувати в пацієнтів на вентиляції легень із позитивним тиском
<i>Лівостороння</i>				
Мітральна швидкість наповнення Е-хвилі > 50 см/с	92	28	PCWP > 18	Складно використовувати при злитті Е- та А-хвиль
Латеральна Е/е' > 12	66	55	PCWP > 18	Менш точна при серцевій недостатності на пізній стадії та РСТ
Час уповільнення кровотоку < 130 мс	81	80	PCWP > 18	Складно використовувати при злитті Е- та А-хвиль
S/D легеневої вени < 1	83	72	PCWP > 18	Варіабельність результатів в одного дослідника у вимірюваннях вени за допомогою доплерографії
Дифузні В-лінії на ультразвуку легень ^a	85,7	40	PCWP > 18	В-лінії можуть бути наявні при некардіальних захворюваннях

Примітки: РСТ — ресинхронізуюча серцева терапія; СН — серцева недостатність; НПВ — нижня порожниста вена; PCWP — тиск заклинювання в легневих капілярах; RAP — тиск у правому передсерді; S/D — систолічна і діастолічна швидкість; ^a — більше трьох В-ліній у понад двох міжреберних просторах білатерально.

міжреберних просторах білатерально вважаються діагностичним показником, за яким визначається набряк інтерстиціальної тканини та альвеол при гострій серцевій недостатності. Ехокардіографічні параметри (табл. 1) можуть використовуватися для оцінки право- та лівостороннього тиску наповнення, хоча й з меншою точністю при гострій серцевій недостатності [25]. Оцінка тиску в правому передсерді може виконуватися шляхом оцінки спадання та ширини порожнистої вени. Для оцінки лівостороннього тиску наповнення можуть використовуватися доплерографія та тканинна доплерографія. При підвищенні тиску наповнення спостерігається підвищення швидкості раннього діастолічного мітрального наповнення (Е-хвиля). Це вказує на збільшення тиску наповнення за наявності низького e' , особливо при короткому періоді сповільнення кровотоку та низькій швидкості А-хвилі [28]. Незважаючи на це, використання e' може бути обмеженим на пізній стадії серцевої недостатності [25]. У настановах рекомендується виконувати оцінку натрійуретичних пептидів (NP) у всіх пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, зокрема, для визначення некардіальних причин диспное (рекомендація класу I, рівень доказовості A) [7]. NP мають високу прогностичність негативного результату для виключення гострої серцевої недостатності із застійними явищами (пороги для виключення гострої серцевої недостатності: натрійуретичний пептид В-типу (BNP) < 100 пг/мл, N-термінальний про-BNP (NT-proBNP) < 300 нг/мл і середньорегіональний передсерцевий натрійуретичний пептид < 120 пг/мл) [7, 37]. У пацієнтів із серцевою недостатністю або захворюванням серця в анамнезі комбінація ознак і симптомів застійних явищ, результати рентгену грудної клітки та визначення підвищених рівнів NT дозволяють діагностувати застійні явища [22, 38]. Залежно від локальної доступності ці дослідження можуть об'єднуватися з трансторакальною ехокардіографією або ультразвуковим дослідженням легень. Відповідно до настанов ESC безпосередня оцінка гемодинаміки показана пацієнтам із кардіогенним шоком, стійким до лікування набряком легень або підозрюваною невідповідністю між ліво- та правостороннім тиском наповнення (рекомендація класу IIb, рівень доказовості C) або у випадках невизначеності гемодинамічного статусу [7].

Визначення нормоволемії

Велика кількість пацієнтів виписується з лікарні з залишковими симптоматичними застійними явищами [39–41]. Наприклад, за оцінкою лікуючого лікаря у дослідженні з оцінки стратегій оптимізації застосування діуретиків (DOSE-AHF), нормоволемія була досягнута лише у 15 % пацієнтів після протизастійної терапії [42]. Варто відзначити, що симптоматичні застійні явища при виписці з лікарні є важливим прогностичним фактором несприятливого результату та повторної госпіталізації, особли-

во при погіршенні функції нирок [20, 43, 44]. Проте навіть у пацієнтів з обмеженими клінічними ознаками та симптомами застійних явищ при виписці з лікарні результат може залишатися несприятливим, що вказує на роль безсимптомних застійних явищ [45]. Полегшення диспное є поганим маркером усунення застійних явищ, оскільки в пацієнтів без диспное часто залишаються значні симптоматичні або гемодинамічні застійні явища [39, 46]. Те саме стосується й аналогічного зменшення маси тіла при стабільному стані пацієнта [47]. Визначення нормоволемії або оптимальної точки припинення протизастійної терапії залишається основною проблемою при серцевій недостатності. На сьогодні не існує надійного експрес-тесту для визначення нормоволемії, оскільки не встановлено, що включає нормоволемія. Теоретично вона пов'язана з оптимальним об'ємом рідини, що дозволяє організму задовольняти метаболічні потреби без надлишку інтерстиціальної рідини або розвитку несприятливого підвищення тиску наповнення серця. Насправді більшість неінвазивних клінічних досліджень, спрямованих на визначення застійних явищ, використовується як сурогатні точки для визначення наявності підвищеного тиску наповнення (тиск у правому передсерді > 7 мм рт.ст. або PCWP > 18 мм рт.ст.) [48]. Проте їх ефективність для визначення точки нормоволемії без залишкового гемодинамічного застою не встановлена. Підвищений інтерес викликають біомаркери для визначення стану усунення застійних явищ, оскільки вони мають перевагу в простоті визначення. Для їх використання як біомаркерів усунення застійних явищ маркери повинні не лише співвідноситися з застійними явищами в певній контрольній точці, але й швидко та точно відповідати на зміни у статусі застійних явищ. NP вивільняються у відповідь на підвищене навантаження на стінку міокарда, таким чином відображаючи інтракардіальний тиск наповнення. Проте на рівні NP, окрім навантаження на стінку, може впливати велика кількість додаткових факторів [37, 49]. На сьогодні жодне рандомізоване контрольоване дослідження не показало, що протизастійна терапія на основі рівня NP забезпечує покращення результату лікування при гострій серцевій недостатності [50]. Проте зміни концентрацій NP із часом можуть допомогти стратифікувати ризик більш детально, оскільки зниження раніше підвищених рівнів NP, досягнуте спонтанно або за допомогою відповідної медикаментозної терапії, як видно, пов'язується з покращенням клінічних результатів [50, 51]. Розчинний CD146, карбогідрат-антиген 125 та адреномедулін є новітніми біомаркерами, що більш точно відображають судинний застій. Вони можуть надати поетапну інформацію на додачу до NP щодо серцевих застійних явищ. Проте їх використання на сьогодні обмежується галуззю досліджень, і вони менш поширені у клінічній практиці [52–54]. Підвищення гемоглобіну (гемоконцентра-

ція) після усунення застійних явищ було запропоноване як маркер зниження внутрішньосудинного об'єму [55–57]. Проте гемоконцентрація є лише сурогатним маркером відносного зниження об'єму плазми між двома контрольними точками і тому не може вказувати на абсолютний об'єм плазми (який може бути цільовим) [58]. Тільки пізня гемоконцентрація (наприклад, протягом останніх днів госпіталізації) пов'язувалася з покращеним результатом, що робить її поганим кандидатом для використання як орієнтиру при протизастійній терапії [56]. Окрім того, зміни в гематокритному числі є незначними й також можуть бути пов'язаними з кровотечею, флеботомією, накопиченням крові в селезінці та змінами положення. Варто відзначити, що підвищення креатиніну плазми крові часто інтерпретується у клінічній практиці як зниження ефективного циркулюючого об'єму, у зв'язку з чим лікарі знижують інтенсивність протизастійної терапії, ґрунтуючись часто на хибному припущенні, що подальша протизастійна терапія може призвести до ураження ниркових каналців. Насправді під час протизастійної терапії при підвищенні креатиніну не слід автоматично припиняти протизастійну терапію, особливо якщо застійні явища зберігаються. Окрім того, підвищення креатиніну під час протизастійної терапії не пов'язується з ураженням ниркових каналців [59, 60]. Клінічні результати є дуже несприятливими, якщо пацієнти виписуються із залишковими застійними явищами на фоні погіршення функції нирок [20]. Крім того, надмірна увага до серійної оцінки рівня біомаркерів як сурогатного маркера змін в об'ємному статусі може призвести до невідповідного підвищення дози петльових діуретиків у пацієнтів зі значними залишковими застійними явищами, що може підвищити частоту гіпотензії, дисфункції нирок та інших небажаних явищ. У той же час покращення рівнів біомаркерів може надати хибну впевненість у можливому усуненні застійних явищ. Згідно з попередньою офіційною заявою, використання оцінки застійних явищ на основі низки параметрів перед випискою з використанням клінічної оцінки у стані спокою та під час динамічних операцій, а також біомаркерів та технічних оцінок відповідно до локального досвіду, імовірно, є найкращою сучасною стратегією (рис. 1), проте вона ніколи не досліджувалась проспективно [22, 61, 62].

Механізми дії діуретиків при серцевій недостатності

При застійних явищах з об'ємним перевантаженням хронічна затримка натрію та води сприяє подальшому збільшенню внутрішньосудинного об'єму, що призводить до надмірного накопичення екстраваскулярної рідини. Окрім ультрафільтрації, єдиним шляхом виведення натрію та води є підвищення натрійурезу та діурезу. Діуретики збільшують виведення натрію та води. Детальне знання їх фармакокінетики та фармакодинаміки є обов'язковим для успішного

застосування [63]. Локалізація дії клітинних механізмів різних діуретиків подана на рис. 2, а огляд їх фармакологічних властивостей — у табл. 2 [64].

Відповідь та резистентність до діуретиків при серцевій недостатності

У процесі досягнення нормоволемії ступінь об'ємного перевантаження та відповіді на діуретики визначає успіх терапії [65]. Можливість стимулювання натрійурезу або діурезу після застосування діуретиків називається відповіддю на діуретики. Стійкістю до діуретиків називають зниження чутливості до діуретиків, що призводить до зниження натрійурезу та обмеження можливості досягнення нормоволемії [66]. Відповідь на діуретики слід інтерпретувати з урахуванням дози та типу застосованого діуретичного засобу, а також ступеня об'ємного перевантаження, конституції та функції нирок. Оскільки петльові діуретики формують основу терапії діуретиками при серцевій недостатності, терміни «резистентність до діуретиків» та «резистентність до петльових діуретиків» часто використовуються як взаємозамінні [65, 67–69]. Для того, щоб оцінити відповідь на терапію з діуретиками, лікарям потрібен індикатор відповіді на діуретики. На сьогодні часто використовуються чисте виведення рідини та зміни маси тіла. Хоча оцінка маси тіла може здаватися простою, вона має технічні складнощі, і коливання маси тіла можуть не відображати зміни в об'ємному перерозподілі [47]. Окрім того, співвідношення між зменшенням маси тіла та виведенням рідини є низьким [47].

Оскільки метою терапії діуретиками є виведення надлишкового натрію (та супутньої води), останнім часом поновився інтерес до оцінки вмісту натрію у сечі як індикатора відповіді на діуретики [70–73]. Окрім оцінки вмісту натрію у регулярних аналізах сечі, аналіз разової порції сечі через 1–2 години після застосування петльового діуретика нещодавно продемонстрував чудове співвідношення із загальним виведенням натрію в аналізі сечі, узятому через 6 годин [73]. Ця стратегія дозволить клініцисту систематично та своєчасно визначати відповідь на петльові діуретики, що може забезпечити більш своєчасне корегування терапії. Проте вміст натрію в сечі значно змінюється протягом послідовних днів терапії петльовими діуретиками при гострій серцевій недостатності [74]. Незважаючи на постійний підвищений об'єм виведення сечі (діурез), об'єм виведення натрію нирками (натрійурез) із часом зменшується. У зв'язку з цим протягом послідовних днів терапії петльовими діуретиками виробляється все більш гіпотонічна сеча, що може бути пов'язане з великою кількістю факторів, включаючи зміну ниркової гемодинаміки, абсорбцію різного субстрату (натрій та/або діуретики), нейрогормональні фактори та структурні зміни в нирках. Хоча декілька досліджень показали прогностичну цінність вмісту

натрію у сечі після першого застосування петльових діуретиків, його прогностична цінність протягом послідовних днів не досліджена.

Патофізіологія резистентності до діуретиків є багатофакторною та включає активацію симпатичної нервової системи, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ремоделювання нефронів, зміни функції нирок в анамнезі, порушення фармакокінетики та динаміки діуретиків та внутрішньосудинну гіповолемію у зв'язку з повільним відновленням об'єму плазми [65, 75, 76]. У зв'язку з цим рекомендується поетапний фармакологічний підхід, спрямований на досягнення успішного усунення застою з корекцією терапії з діуретиками на основі оцінки терапії на початковій стадії та повторної оцінки терапії замість стандартної терапії з петльовими діуретиками у високих дозах у пацієнтів із погіршенням функції нирок (підвищення креатиніну сироватки крові на $> 0,3$ мг/дл протягом попередніх 12 тижнів перед декомпенсацією) за оцінкою аналізу post-hoc дослідження DOSE-AHF та дослідження з оцінки оптимізації ниркових стратегій (ROSE-AHF) [77, 78].

Практичне застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності **Цілі терапії при гострій декомпенсованій серцевій недостатності**

Перед початком протизастійної терапії у пацієнтів із гострою декомпенсацією необхідно визначити, що є причиною застою — об'ємне перевантаження або об'ємний перерозподіл [79]. Цілі терапії пацієнтів із застоєм та об'ємним перевантаженням включають: 1) досягнення повного усунення застійних явищ без залишкового об'ємного перевантаження. Незважаючи на це, часто складно визначити оптимальну точку припинення протизастійної терапії, як зазначено вище; 2) забезпечення достатнього перфузійного тиску для забезпечення перфузії органів; 3) підтримку медикаментозної терапії відповідно до настанов, оскільки ці лікарські засоби також можуть підвищувати відповідь на діуретики та підвищувати довгострокову виживаність [80, 81]. Пацієнти з серцевою недостатністю зі зниженою (HFrEF) або збереженою фракцією викиду (HFpEF), у яких виникає декомпенсація, можуть мати аналогічний профіль застійних явищ [82, 83]. У зв'язку з цим мета протизастійної терапії є аналогічною щодо використання діуретиків у пацієнтів із HFrEF і HFpEF [7]. Практичний поетапний підхід до терапії з діуретиками та оцінки при гострій серцевій недостатності наведений на рис. 3. Після досягнення нормоволемії слід продовжувати терапію з петльовими діуретиками в найнижчій дозі, за якої можливе підтримання нормоволемії [7, 8]. Окрім того, велике значення має включення пацієнтів до детальної міждисциплінарної програми лікування серцевої недостатності, сприяння дотриманню режиму та схеми лікування, підвищення дози терапії, що змінює перебіг захворювання, кардіореабілі-

тація, лікування основних супутніх захворювань, своєчасне подальше спостереження в лікарні та скринінг на предмет потреби в додаткових апаратних та медикаментозних втручаннях [7].

Петльові діуретики

Петльові діуретики формують основу терапії з діуретиками й застосовуються для лікування більше ніж 90 % пацієнтів [3]. Петльові діуретики мають високий ступінь зв'язування з білками (> 90 %) та повинні виділятися в проксимальний звивистий каналець через декілька органічних переносників аніонів. У зв'язку з цим велике значення має належне дозування з достатніми рівнями у плазмі, оскільки функція нирок часто знижується при серцевій недостатності, що призводить до зниження секреції петльових діуретиків. Окрім того, зниження вмісту білка у плазмі може призвести до зниження секреції петльових діуретиків. Петльові діуретики інгібують симпортер Na-K-2Cl на висхідній петлі Генле та мають найбільш сильний діуретичний ефект, сприяючи виведенню натрію та хлору (та калію, хоча і меншою мірою, ніж тіазиди) [64]. Фармакологічні властивості різних петльових діуретиків наведені в табл. 2. Біодоступність фуросеміду при пероральному застосуванні є дуже мінливою (10–90 %) та залежить від абсорбції зі шлунково-кишкового тракту до кровотоку [6]. Біодоступність торасеміду при пероральному застосуванні є стабільно вищою від 80–90 %. Окрім того, торасемід має довший період напіввиведення в пацієнтів із серцевою недостатністю порівняно з фуросемідом і буметанідом [84]. Незважаючи на те, що результати деяких невеликих досліджень вказують на вищий діуретичний ефект торасеміду, відмінності між різними петльовими діуретиками не вивчалися в масштабних рандомізованих дослідженнях [85]. У дослідженні порівняння торасеміду та фуросеміду в лікуванні серцевої недостатності (TRANSFORM-HF) (NCT03296813) планується рандомізувати 6000 госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю. Хоча серцева недостатність не є обов'язковою причиною госпіталізації, дослідження має на меті визначення відмінностей між фуросемідом і торасемідом щодо первинної кінцевої точки — смертності з усіх причин. У зв'язку з широким діапазоном біодоступності фуросеміду при пероральному застосуванні існує похибка в перерахунку. У зв'язку з цим пероральна доза 40 мг фуросеміду в цілому еквівалентна 10–20 мг торасеміду й 0,5–1 мг буметаніду. Важливо відзначити, що петльові діуретики також можуть призвести до вивільнення реніну щільною плямою, блокуючи засвоєння хлору та забезпечуючи додаткову стимуляцію РААС. Окрім того, тривале застосування діуретиків стимулює компенсаційну дистальну тубулярну реабсорбцію натрію у зв'язку з гіпертрофією тубулярних клітин, що призводить до зниження натрійурезу [8]. У настановах рекомендується застосовувати внутрішньовенні петльові діуретики при гострій серцевій недостатності, оскільки засвоєння пероральних

діуретиків (зокрема, фуросеміду) може пригнічуватися на фоні застійних явищ у зв'язку з набряком кишечника (клас I, рівень доказовості B) [7]. Важливим є оптимальне дозування та час застосування внутрішньовенних петльових діуретиків. Петльові діуретики проявляють порогові концентрації для стимулювання натрійурезу, у зв'язку з чим необхідна мінімальна доза препарату до підвищення показника виведення натрію [6, 86]. Після цього необхідне прямо пропорційне збільшення дози для досягнення порога натрійуретичної відповіді. Подальше збільшення дози петльових діуретиків вище від цього порога не забезпечить збільшення показника пікового натрійурезу, проте це призведе до більш тривалого періоду петльового діуретика понад пороговим рівнем, а отже, до підвищення загального натрійурезу. Аналогічним чином багаторазові застосування можуть забезпечити додатковий натрійурез, оскільки вони підвищують час над натрійуретичним порогом. Ці фармакологіч-

ні характеристики обумовили такі рекомендації при гострій серцевій недостатності: 1) пацієнти з гострою серцевою недостатністю, які раніше не отримували діуретики, повинні отримувати дозу внутрішньовенного фуросеміду, еквівалентну принаймні 20–40 мг фуросеміду. Більш високу дозу слід розглянути для пацієнтів із дисфункцією нирок в анамнезі, оскільки вона пов'язується з правостороннім зміщенням на кривій «доза — відповідь» [6, 86]; 2) пацієнти на амбулаторному діуретичному режимі повинні отримувати препарат внутрішньовенно в дозі, еквівалентній принаймні попередній пероральній дозі. Дослідження DOSE-AHF продемонструвало, що висока доза петльових діуретиків (у 2,5 раза вища від звичайної домашньої дози, з еквівалентом дози фуросеміду принаймні 80 мг/добу) порівняно з низькою дозою (еквівалентна домашній дозі) забезпечила сприятливий ефект щодо додаткових клінічних точок — полегшення диспное, зміна маси тіла та загальна втрата

Змінна		Застійні явища				
		Нормоволемія				
Симптоматичні застійні явища	Ортопное	Відсутнє		Легке	Помірне	Тяжке/найбільш тяжке
	ПЯВ (см)	< 8 і без HJR	< 8	< 8 або HJR+	11–15	> 16
	Гепатомегалія		Відсутня	Край печінки	Помірне пульсуюче збільшення	Масивне збільшення та болючість
	Набряк		Відсутній	+1	+2	+3/+4
	6MWT	> 400 м	300–400 м	200–300 м	100–200 м	< 100 м
Технічне обстеження	NP (один або обидва): BNP, NT-proBNP		< 100 < 400*	100–299 400–1500	300–500 1500–3000	> 500 > 3000
	Рентген грудної клітки	Без аномалій	Без аномалій	Кардіомегалія	— Застій крові у легеневій вені** — Незначний екссудат у легеневій вені**	— Інтерстиціальний або альвеолярний набряк
	Сканування порожнистої вени [45]	Жодне з двох: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %		Одне з двох: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %		Обидва: — Макс. діаметр > 2,2 см — Спадання < 50 %
	Ультразвукове дослідження легень [44]	< 15 В-ліній при скануванні 28 ділянок		15–30 В-ліній при скануванні 28 ділянок		> 30 В-ліній при скануванні 28 ділянок

Рисунок 1. Об'єднана оцінка нормоволемії/застійних явищ при виписці

Примітки: 6MWT — 6-хвилинний тест із ходінням; BNP — натрійуретичний пептид В-типу; HJR — гепатогулярний рефлюкс; ПЯВ — пульсація яремної вени; NP — натрійуретичний пептид; NT-proBNP — N-термінальний про-BNP; * — граничне значення NT-proBNP для виключення застійних явищ відповідно до офіційної заяви Асоціації серцевої недостатності щодо класифікації застійних явищ є вищим за граничне значення, прийняте в настановах Європейського товариства кардіологів для виключення гострої серцевої недостатності; ** — рентген грудної клітки може бути без аномалій, проте наявність аномалій свідчить про вищий ступінь застійних явищ. Часткова адаптація офіційної заяви Асоціації серцевої недостатності щодо оцінки та класифікації застою при гострій серцевій недостатності [22].

рідини [42]. Погіршення функції нирок (визначається як підвищення креатиніну на більш ніж 0,3 мг/дл) частіше спостерігалось у групі з вищою дозою. Проте аналіз post-hoc дослідження DOSE-AHF продемонстрував, що це підвищення креатиніну не було прогностичним фактором гіршого результату [87]. Окрім того, група з вищою дозою пов'язувалася з кращими результатами при коригуванні на загальний отриманий об'єм петльових діуретиків, що вказує на те, що належне дозування петльових діуретиків для досягнення порога є основою [88]. Визначення індивідуальної порогової дози для пацієнта є складним та обумовлене великою кількістю факторів, включаючи попередню терапію з петльовими діуретиками, конституцію, ступінь об'ємного перевантаження та функцію нирок. Проте внутрішньовенна доза фуросеміду 400–600 мг і буметаніду 10–15 мг вважаються максимальною загальною добовою дозою, при перевищенні якої очікується обмежений додатковий натрійурез зі збільшенням частоти побічних ефектів. Загалом петльові діуретики застосовуються багаторазово (двічі або тричі на добу). Внутрішньовенні петльові діуретики повинні застосовуватися якомога раніше, оскільки застосування петльових діуретиків на ранньому етапі пов'язується з нижчою внутрішньолікарняною смертністю [89]. У дослідженні DOSE-AHF не спостерігалось різниці між тривалою та болусною інфузією. Проте перед тривалою інфузією не застосовувалася ударна болусна доза, що могло призвести до недосягнення порогової дози у

групі тривалої інфузії. При болусній інфузії дози слід дотримуватися 6-годинних інтервалів між дозами для максимального збільшення часу понад натрійуретичним порогом та з метою уникнення зворотної затримки натрію [90]. Перед тривалою інфузією слід застосовувати ударну дозу, що забезпечує своєчасне досягнення стабільної концентрації діуретика у плазмі крові [6].

Поетапне фармакологічне лікування

Оцінка на ранньому етапі та інтенсифікація терапії з петльовими діуретиками

Більша частина діуретичного ефекту внутрішньовенних петльових діуретиків проявляється протягом перших декількох годин з відновленням вихідних показників виведення натрію через 6–8 годин. У зв'язку з цим оцінка відповіді на діуретики на ранньому етапі є обов'язковою та дозволяє ідентифікувати пацієнтів з поганою відповіддю на діуретики [67, 69, 73, 74]. Це дозволить підвищити дозу петльових діуретиків на ранньому етапі та/або застосувати стратегію послідовної блокади нефронів (комбінування діуретиків з різним механізмом дії). Хоча ця концепція очікує формальної перевірки у проспективних дослідженнях, така стратегія є важливою у декількох аспектах. По-перше, стійкі застійні явища продовжують уражати функції органів [91]. По-друге, швидкість відновлення об'єму плазми (швидкість, із якою рідина мобілізується з інтерстиціальної тканини до плазматичного компартменту) може знизитися під час усунення застійних явищ [92,

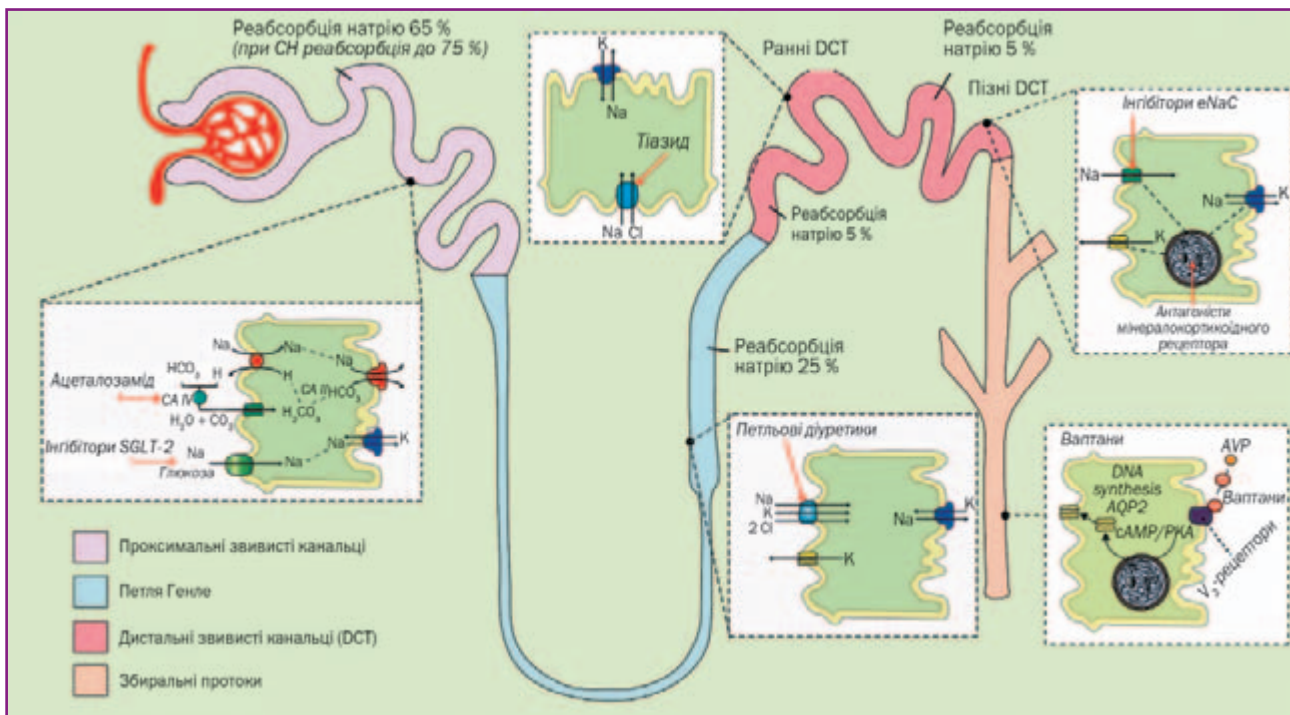


Рисунок 2. Локалізація, механізм дії та ефекти реабсорбції натрію у нефронах при застосуванні різних діуретиків

Примітки: AQP2 — аквапорин-2; AVP — аргінін-вазопресин; цАМФ — циклічний аденозинмонофосфат; eNaC — епітеліальний натрієвий канал; СН — серцева недостатність; ПКА — протеїнкіназа А; SGLT-2 — натрійзалежний переносник глюкози 2.

Таблиця 2. Фармакологія діуретиків

	Ацетазоламід	Петльові діуретики	Тіазидні діуретики	АМРа	Амілорид
Локалізація дії	Проксимальний каналець нефрона	Висхідна петля Генле	Ранній дистальний звивистий каналець	Пізній дистальний звивистий каналець	Пізній дистальний звивистий каналець
Початкова доза/звичайна постійна доза	Пероральна: 250–375 мг Внутрішньовенна: 500 мг	Фуросемід: 20–40/40–240 мг ^р Буметанід: 0,5–1,0/1–5 мг ^р Торасемід: 5–10/10–20 мг ^р	ГХТЗ: 25/12,5–110 мг ^с Метопазон: 2,5/2,5–10 мг ^с Хлорталідон: 25/25–200 мг ^с Хлортіазид: 500–1000 мг (доступна лікарська форма для внутрішньовенного застосування)	Спіронолактон: 25/25–50 мг Еплеренон: 25/25–50 мг Канреноат калію: 25–200 мг/не для постійного застосування	5/10 мг
Максимальна рекомендована загальна добова доза	Пероральна: 500 мг 3 рази/добу Внутрішньовенна: 500 мг 3 рази/добу	Фуросемід: 400–600 мг Буметанід: 10–15 мг Торасемід: 200–300 мг	ГХТЗ: 200 мг Метопазон: 20 мг Хлорталідон: 100 мг Хлортіазид: 1000 мг	50–100 мг (دوزи до 400 мг застосовуються у гепатології)	20 мг
Період напіввиведення	2,4–5,4 год	Фуросемід: 1,5–3,0 год Буметанід: 1–1,5 год Торасемід: 3–6 год	ГХТЗ: 6–15 год Метопазон: 6–20 год Хлорталідон: 45–60 год	Канренон: 16,5 год ^д Еплеренон: 3–6 год	Нормальна ШКФ: 6–9 год ШКФ < 50 мл/хв: 21–144 год
Початок дії	Пероральне застосування: 1 година Внутрішньовенне застосування: 15–60 хвилин	Пероральне застосування: 0,5–1 година ^е Внутрішньовенне застосування: 5–10 хвилин ^е Підшкірне застосування: 0,5 год ^е	Пероральне застосування: 1–2,5 год Внутрішньовенне застосування: хлортіазид доступний у формі для внутрішньовенного застосування Початок дії: 30 хв	Пероральне застосування: 48–72 год ^д Внутрішньовенне застосування: канреноат калію: 2,5 год	Пероральне застосування: 2 год Внутрішньовенне застосування: недоступне
Біодоступність при пероральному застосуванні	Абсорбція залежить від дози, доза > 10 мг забезпечує різне засвоєння	Фуросемід: 10–100 % Буметанід: 80–100 % Торасемід: 80–100 %	ГХТЗ: 65–75 % Метопазон: 60–65 % ^г Хлорталідон: невідомо Хлортіазид: 9–56 %	Спіронолактон: ~90 % Еплеренон: 69 %	30–90 %
Кишкова абсорбція під впливом їжі	Можна приймати з їжею. Їжа зменшує симптоми розладу ШКТ	Фуросемід: так (сповільнена) Буметанід: так (сповільнена) Торасемід: ні	ГХТЗ: невідомо Метопазон: невідомо Хлорталідон: невідомо	Спіронолактон: біодоступність підвищується при вживанні з жирною їжею Еплеренон: невідомо	Невідома
Активність (FENa, %) ⁹	4 %	20–25 % ^е	5–8 %	2 %	2 %

Примітки: FENa — індекс екскреції натрію; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ГХТЗ — гідрохлортиазид; СН — серцева недостатність; АМР — антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів. Діуретики подані за локалізацією дії; від проксимального до дистального каналця нефрона; ^а — мінімальний діуретичний ефект; ^б — внутрішньовенна та пероральна дози петльових діуретиків аналогічні; ^с — при гострій СН препарати застосовуються лише перорально, тіазиди не рекомендуються для щоденного амбулаторного застосування при хронічній стабільній СН; ^д — канренон є активним метаболітом спіронолактону. Внутрішньовенний канреноат калію є внутрішньовенною формою та метаболізується у канренон, забезпечуючи високі концентрації у плазмі крові через 2,5 год після застосування; ^е — зазвичай однакова для різних петльових діуретиків; ^г — існують відмінності між фармацевтичними торговими марками метопазону; ⁹ — перевірено на пацієнтах без СН; FENa є відсотком натрію, що фільтрується нирками, який у результаті виводиться нирками. Він визначається на основі вмісту натрію у плазмі крові та сечі. У клінічній практиці FENa може визначатися як частина оцінки ефективності діуретиків. Нормальне значення головним чином залежить від ШКФ пацієнта, проте зазвичай становить < 2 % у пацієнтів із відносно нормальною функцією нирок. Діуретики, найактивнішими серед яких є петльові, підвищують FENa. FENa = 100 x (Na у сечі x креатинін плазми)/(Na у плазмі x креатинін у сечі).

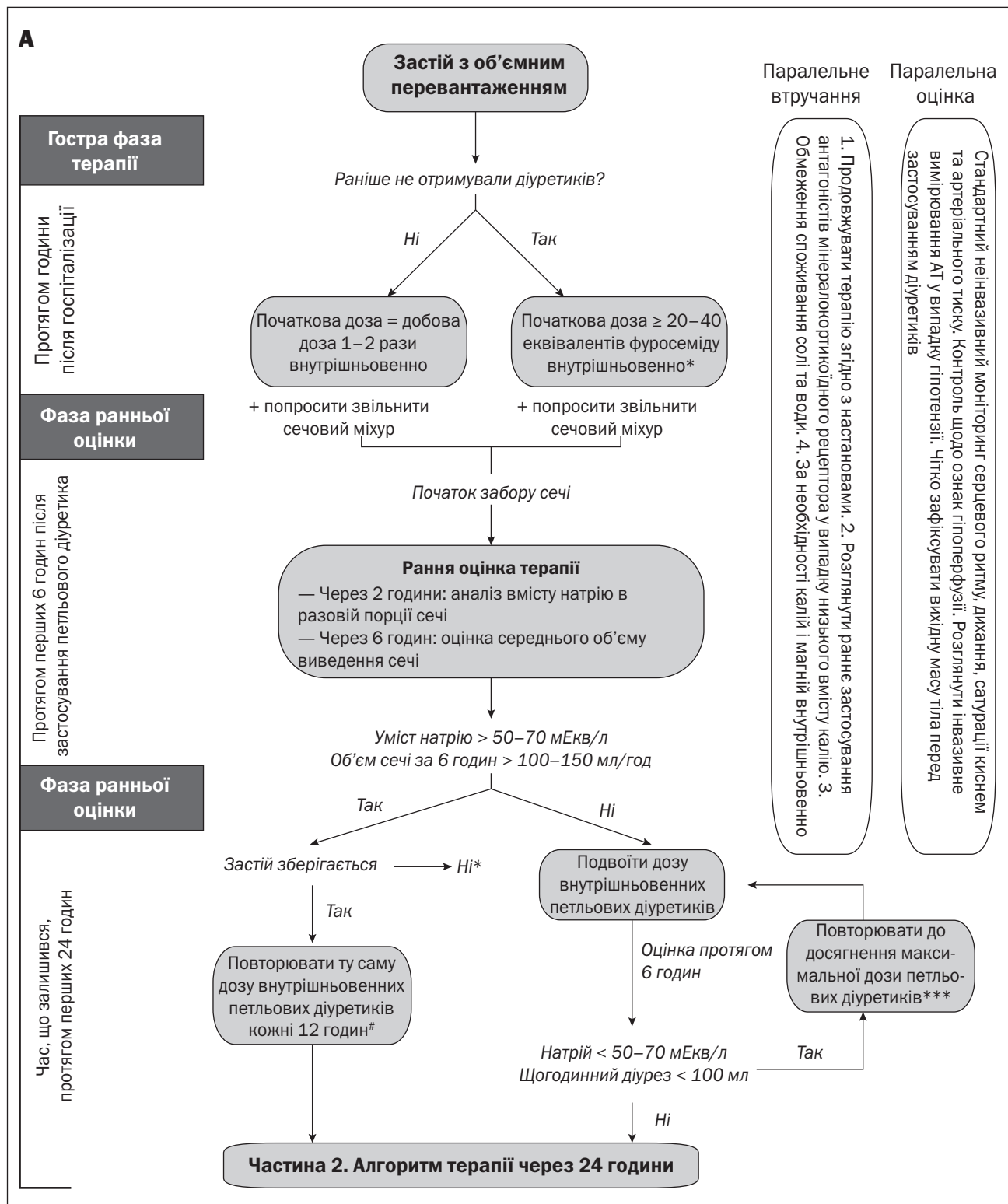


Рисунок 3. Схема застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності: А) застій з об'ємним перевантаженням; В) алгоритм терапії через 24 години. Загальна доза петльових діуретиків може застосовуватися у вигляді тривалої або болюсної інфузії

Примітки: АТ — артеріальний тиск; SGLT-2-I — інгібітор натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу; UF — ультрафільтрація; UO — діурез; * — для пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації слід розглянути вищу дозу; ** — розгляньте інші причини диспноє у випадку швидкого усунення застою; *** — максимальною дозою внутрішньовенних петльових діуретиків зазвичай вважається доза фуросеміду 400–600 мг або 10–15 мг буметаніду; # — у пацієнтів із добрим діурезом після разового застосування петльових діуретиків можна розглянути режим дозування один раз на добу.

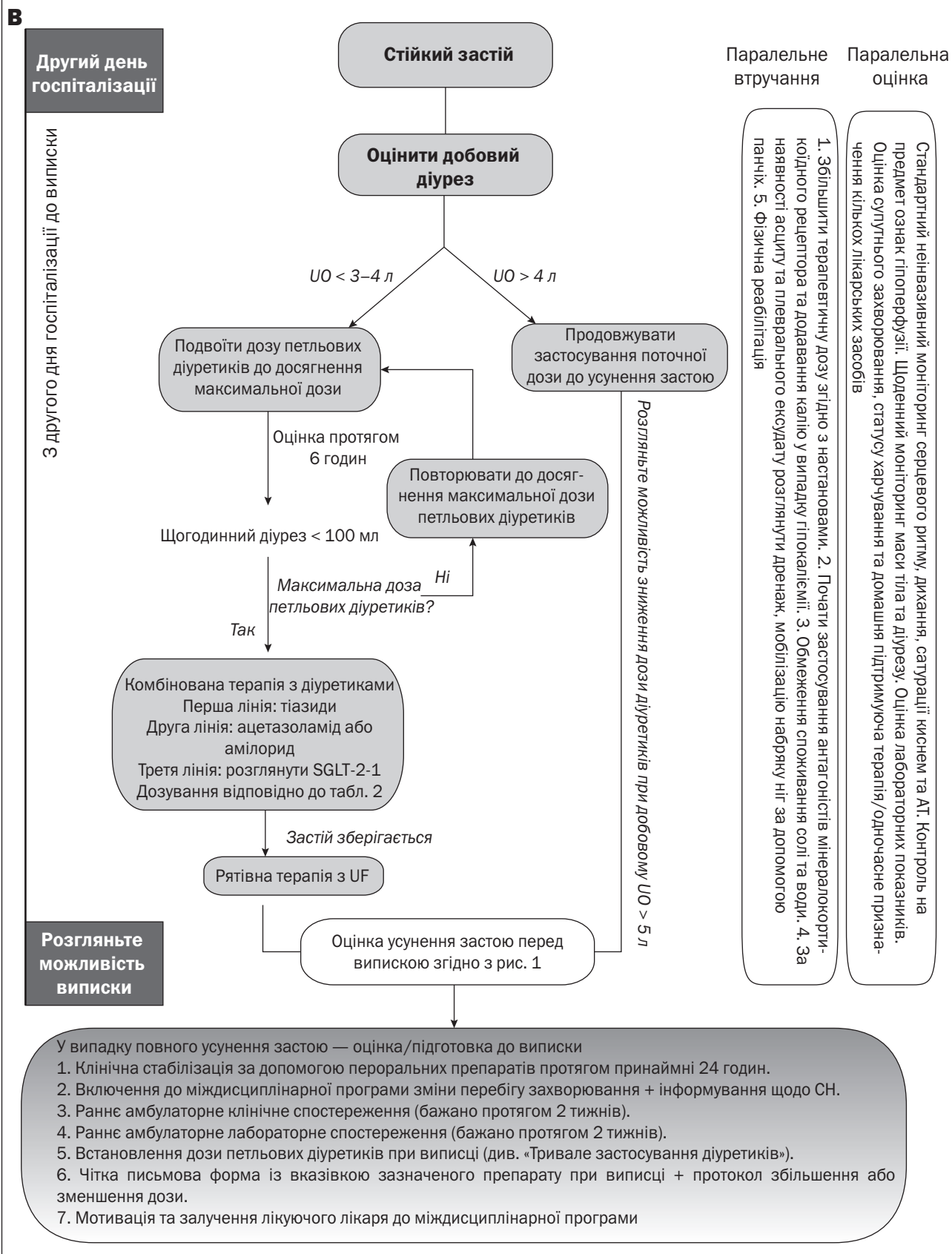


Рисунок 3 (закінчення). Схема застосування діуретиків при гострій серцевій недостатності: В) алгоритм терапії через 24 години. Загальна доза петльових діуретиків може застосовуватися у вигляді тривалої або болусної інфузії

93]. По-третє, пацієнти часто госпіталізуються до відділень невідкладної допомоги протягом перших днів, коли інтенсивна адаптація до терапії є більш ймовірною, ніж у звичайному відділенні. Окрім того, більш швидке усунення застійних явищ може бути особливо цінним у системах охорони здоров'я, що передбачають коротке перебування у стаціонарі.

Окрім оцінки основних показників життєдіяльності, щоденної маси тіла та ознак/симптомів застійних явищ згідно з настановами ESC (рекомендація класу I, рівень доказовості C), ця група дослідження кардіоренальної дисфункції пропонує активно оцінювати відповідь на діуретики на ранніх етапах після початку терапії. Відповідь на діуретики може оцінюватися з використанням об'єму виведення сечі та післядіуретичного (разова порція) вмісту натрію у сечі (рис. 3). Для забезпечення стандартизації та вірогідних результатів пацієнтам із застійними явищами необхідно звільнити сечовий міхур перед застосуванням діуретиків. Ступінь наповнення сечового міхура можна перевірити за допомогою його сканування. Після цього визначення вмісту натрію в разовій порції сечі дозволяє клініцисту інтерпретувати відповідь на діуретики, що дає можливість втручання при низькому вмісті натрію. На фоні застійних явищ з об'ємним переваженням уміст натрію у разовій порції сечі < 50–70 мЕкв/л через 2 години та/або щогодинний діурез об'ємом < 100–150 мл протягом перших 6 годин зазвичай вказує на недостатню відповідь на діуретики [72, 73, 94]. У пацієнтів із недостатнім діурезом після першого внутрішньовенного застосування петльових діуретиків уміст натрію в сечі майже завжди є високим. Проте останні дані вказують на те, що в пацієнтів із невеликим/середнім об'ємом виведення сечі вміст натрію в разовій порції сечі забезпечує незалежну прогностичну інформацію щодо госпіталізацій у зв'язку з серцевою недостатністю, окрім об'єму діурезу [71]. Своєчасне подвоєння дози петльових діуретиків може забезпечити більш швидке досягнення порогової дози петльових діуретиків (як зазначено в розділі «Петльові діуретики»). Після досягнення цих доз слід розглянути можливість додавання іншого діуретика, оскільки подальше підвищення дози петльового діуретика не забезпечує поступового збільшення діурезу/натрійурезу. У дослідженні кардіоренальної допомоги при гострій декомпенсованій серцевій недостатності (CARRESS-HF) стратегія поетапної фармакологічної терапії порівнювалася з ультрафільтрацією у пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю з погіршенням функції нирок і стійким застоєм (рис. S1 у допоміжних матеріалах online). Підхід до фармакологічного лікування з використанням оцінки діурезу на ранньому етапі з корегуванням дози петльового діуретика та додаванням тіазидного діуретика забезпечив аналогічне усунення застою порівняно з ультрафільтрацією, проте з меншою кількістю серйозних небажаних явищ [95]. Результати порівняльних аналізів post-

hoc досліджень DOSE-AHF і ROSE-AHF вказують на те, що підхід поетапного фармакологічного лікування також пов'язується з більшим загальним об'ємом утраченої рідини та маси без погіршення функції нирок [77, 78]. Оскільки вміст натрію в сечі зазвичай змінюється пропорційно об'єму діурезу протягом першого дня протизастійної терапії (за відсутності надмірного споживання рідини пацієнтом), оцінка вмісту натрію в сечі разом з об'ємом сечі є доцільною для корегування інтенсивності дози діуретиків у перший день. Дані щодо доцільності використання вмісту натрію у сечі протягом наступних днів протизастійної терапії є неповними. У дослідженні CARRESS-HF діурез > 5 л на добу дозволив лікарям знизити дозу діуретиків, проте продовження режиму лікування з діуретиками може бути прийнятним при стабільній функції нирок та стабільному артеріальному тиску.

Паралельне застосування з тіазидом або тіазидними препаратами

Тіазид і тіазидні діуретики становлять великий клас препаратів, що блокують котранспортер хлориду натрію (NCC) у дистальному звивистому каналці [96]. Тому з теоретичної точки зору вони можуть частково обходити дистальну підвищену авідність до натрію, що виникає на фоні тривалого застосування петльових діуретиків. Існують значні географічні відмінності у використанні тіазидних діуретиків, і метолазон є найпоширенішим тіазидним діуретиком у Сполучених Штатах Америки [97]. Різні молекули мають однаковий ефект блокування NCC, проте вони відрізняються щодо періодів напіввиведення та побічних ефектів (табл. 2). На відміну від петльових діуретиків метолазон і хлорталідон характеризуються повільною шлунково-кишковою абсорбцією (час до піку до 8 годин) і дуже довгим періодом напіввиведення, тому при початку терапії з низькими пероральними дозами їх слід застосовувати з великою перервою перед застосуванням петльових діуретиків, оскільки досягнення стабільного стану потребує тривалого часу. Проте хлортіазид має короткий період напіввиведення, тому повинен застосовуватися ближче до часу застосування петльових діуретиків. У здорових пацієнтів максимальний діуретичний ефект тіазиду обмежений та забезпечує діуретичну відповідь максимум 30–40 % при застосуванні петльового діуретика у монотерапії [96]. Тіазиди також зв'язуються з білками та потребують достатнього ниркового кровотоку для секреції в каналці. Окрім того, тіазиди можуть стимулювати значний калійурез, оскільки при втраті кожного іона натрію виділяються 2–3 іони калію [98]. Цей ефект втрати калію є особливо вираженим при підвищеному альдостероні, як при серцевій недостатності [99]. Наукове обґрунтування застосування тіазидів при гострій серцевій недостатності обумовлене підвищеною авідністю дистальних нефронів до натрію у випадку (тривалого) застосування петльових діуретиків [100]. Окрім того, дані досліджень

на тваринах свідчать про те, що гіпертрофія дистальних відділів нефронів виникає після тривалого застосування петльових діуретиків, що певною мірою пояснює резистентність до петльових діуретиків [101]. На відміну від традиційної школи останні дані свідчать про ефективність тiazидів у пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (< 30 мл/хв) [102]. Результати рандомізованих контрольованих досліджень застосування тiazидних діуретиків при серцевій недостатності не були опубліковані. У даний час триває дослідження порівняння метолазону із хлортiazидом при гострій декомпенсованій серцевій недостатності зі стійкістю до діуретиків (NCT03574857). Метааналіз доступних даних спостережень підкреслює часте виникнення гіпокаліємії. В аналізі за показником схильності застосування тiazидів на практиці (у комбінації з петльовими діуретиками у низьких дозах) та петльовими діуретиками у високих дозах у пацієнтів із серцевою недостатністю тiazиди, але не петльові діуретики у високих дозах були незалежними прогностичними факторами виникнення гіпонатріємії та гіпокаліємії з показником високого ризику смертності з усіх причин [103]. Враховуючи відносну безпеку петльових діуретиків у дослідженні DOSE-AHF, бажаним є початкове збільшення дози петльового діуретика перед додаванням тiazидного діуретика [42]. Проте у дослідженні CARRESS-HF додавання метолазону було невід'ємною частиною поетапного фармакологічного алгоритму, що обумовило рекомендацію застосування тiazидів як препаратів другої лінії у практичних настановах Товариства серцевої недостатності Америки [90].

Антагоністи мінералокортикоїдного рецептора

Антагоністи мінералокортикоїдного рецептора (АМР) проявляють плейотропні ефекти, проте їх ренальні ефекти включають модуляцію натрієвих та калієвих каналів у дистальному відділі нефрона. АМР мають рекомендацію I класу як лікарські засоби, що змінюють перебіг захворювання при симптоматичній хронічній HFrEF, нейтралізуючи виведення альдостерону, викликане надмірною нейрогормональною активацією [104, 105]. Нещодавно поступовий діуретичний ефект терапії з АМР у високих дозах на додаток до стандартної терапії з петльовими діуретиками при гострій серцевій недостатності вивчався у дослідженні цільової нейрогормональної терапії, спрямованої на альдостерон у комбінації з натрійурезною терапією при серцевій недостатності (ATHENA-HF) [106]. Терапія з 100 мг спіронолактону на добу не була більш ефективною порівняно з 25 мг на добу щодо зниження рівня NT-proBNP або підвищення діурезу через 96 годин. Проте, як показано у табл. 2, спіронолактон є пролікарським засобом, що проявляє дію через 48–72 години після перорального застосування, що може пояснити відсутність ефекту, що спостерігався. Проте АМР у високих дозах були безпечними, оскільки не призвели до гіперкаліємії або погіршен-

ня функції нирок. Окрім того, терапія з АМР може бути корисною для нейтралізації гіпокаліємічного ефекту петльових і тiazидних діуретиків, що призводять до втрати калію [106–108]. Варто відзначити, що дані свідчать про виражене низьке використання АМР як класу препаратів, що змінюють перебіг захворювання, при HFrEF [109]. Згідно з висновком експертної групи, початок застосування АМР на ранній стадії у регулярній дозі (25 мг) може бути корисним для зниження частоти гіпокаліємії, викликаногою терапією, та може забезпечити вищий шанс виписки пацієнтів із HFrEF з оптимізованим режимом лікування, що змінює перебіг захворювання. Проте застосування АМР на гострій стадії захворювання повинне бути індивідуалізовано з тимчасовим припиненням застосування у випадку розвитку гіперкаліємії.

Ацетазоламід

У зв'язку з гемодинамічними змінами при серцевій недостатності при зниженні ниркового кровотоку з відповідним підвищенням фільтраційної фракції виникають значні підвищення авідності до натрію у проксимальному каналці нефрона [9, 63]. По-перше, більшість натрію реабсорбується у проксимальному каналці нефрона, особливо при декомпенсованій серцевій недостатності. По-друге, збільшене постачання хлору до клітин щільної плями призводить до зниження вироблення реніну, зменшуючи нейрогуморальну активацію [9]. По-третє, ендогенні натрійуретичні пептиди (що діють у дистальному нефроні), імовірно, відновлять свої ефекти [110]. Інгібітор карбоангідази ацетазоламід пригнічує реабсорбцію натрію у проксимальних каналцях. Неекспериментальне дослідження за участю пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю та вираженим об'ємним перевантаженням показало, що додавання ацетазоламід (500 мг у вигляді внутрішньовенної болюсної інфузії на додаток до петльових діуретиків) призвело до покращення відповіді на петльові діуретики з виведенням ~100 ммоль Na⁺ при дозах, еквівалентних 40 мг фуросеміду [69]. Окрім того, ацетазоламід ефективно підвищує діуретичну відповідь у комбінації з петльовими діуретиками, як показало одне невелике рандомізоване дослідження за участю 24 пацієнтів із гострим об'ємним перевантаженням та стійкістю до терапії з петльовими діуретиками [110]. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні IV фази діуретичних ефектів ацетазоламід при декомпенсованій серцевій недостатності з об'ємним перевантаженням (ADVOR, NCT03505788) буде досліджуватися комбінована терапія з ацетазоламідом на предмет покращення відповіді на петльові діуретики для підвищення діурезу в пацієнтів із декомпенсованою серцевою недостатністю [111]. У неекспериментальних дослідженнях вивчалася лише роль внутрішньовенного ацетазоламід, а дані щодо ролі ацетазоламід для перорального застосування відсутні.

Інші потенційні препарати

Окрім того, новий діабетичний клас натрійзалежних переносників глюкози (інгібітори SGLT-2) також пригнічує проксимальну абсорбцію натрію (рис. 2) [9, 112, 113]. Два дослідження за участю діабетичних пацієнтів, у більшості з яких було діагностовано серцево-судинне захворювання, показали, що інгібітори SGLT-2 забезпечили зниження кількості госпіталізацій із приводу серцевої недостатності та меншу крутизну зниження швидкості клубочкової фільтрації з часом [114, 115]. Проте потенціал інгібіторів SGLT-2 при серцевій недостатності з діабетом або без нього не встановлений. Триває декілька досліджень ефекту зміни перебігу захворювання інгібіторів SGLT-2 при хронічній та гострій серцевій недостатності. Амілорид пригнічує дистальні епітеліальні натрієві канали (eNaC), а неофіційні дані свідчать про те, що інгібування eNaC може забезпечити усунення застійних явищ зі зниженням тиску наповнення [116]. Окрім того, постійна надмірна експресія eNaC була наслідком опосередкованої тіазолідиндіоном затримки рідини, що спостерігається при діабеті. Нарешті, антагоністи вазопресину обмежують повторне засвоєння вільної води в дистальному відділі нефрона шляхом нейтралізації аргінін-вазопресину, що призводить до обмеженої доступності водних каналів люмінального аквапорину у збиральних протоках нирок. Це призводить до збільшення акварезу без значного впливу на натрійуретичну відповідь. Селективний антагоніст рецептора V_2 толваптан не забезпечив зниження показників супутніх захворювань або смертності в дослідженні ефективності антагоністів вазопресину щодо серцевої недостатності (EVEREST) у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю на додачу до стандартної терапії [117]. Це обмежує його використання при застійній серцевій недостатності, оскільки розширенню позаклітинного об'єму головним чином сприяє затримка натрію. Проте на більш пізніх стадіях серцевої недостатності недоцільно високі рівні аргінін-вазопресину сприяють збільшенню об'єму плазми та гіперволемічній гіпонатрійуремії. Нещодавно застосування толваптану на ранніх стадіях та в пацієнтів зі стійкістю до діуретиків, дисфункцією нирок або гіпонатріємією призвело до збільшення втрати маси тіла, проте не забезпечило значного покращення щодо полегшення диспноє [118, 119]. На сьогодні антагоністи вазопресину показані лише пацієнтам із гіпонатріємією тяжкого ступеня, а їх широке використання може обмежуватися високою вартістю лікарського засобу. У Європі толваптан доступний, але не є офіційно схваленим Європейською агенцією з лікарських засобів для застосування при серцевій недостатності.

Ультрафільтрація

Ультрафільтрація дозволяє видалити плазму рідину навколо напівпроникної оболонки за

допомогою градієнта трансмембранного тиску, згенерованого апаратом. Існують обмежені переконливі докази ефективності ультрафільтрації як терапії першої лінії порівняно з петльовими діуретиками у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю [95, 120]. У зв'язку з цим у більшості центрів ультрафільтрація використовується лише як допоміжна терапія для полегшення застійних явищ при неефективності поетапного фармакологічного лікування [121]. Варто відзначити, що в дослідженні периферичної ультрафільтрації для полегшення застою при серцевій недостатності (PURE-HF) (NCT03161158) оцінюється, чи пов'язується індивідуальна периферична вено-венозна ультрафільтрація (система CHIARA) при застосуванні на додаток до діуретиків у низьких дозах зі зниженням серцево-судинної смертності та частоти госпіталізацій із приводу серцевої недостатності через 90 днів після рандомізації порівняно зі стандартною терапією, включаючи поетапне застосування внутрішньовенних діуретиків при хронічній серцевій недостатності з гострою декомпенсацією з об'ємним перевантаженням (за відсутності повної відповіді на терапію з діуретиками). Замісна ниркова терапія забезпечує лікування метаболічних ускладнень анурії/олігурії, таких як гіперкаліємія, ацидоз та уремія [95, 121], хоча більшість пацієнтів, які отримують таку терапію, мають поганий довгостроковий прогноз, особливо при низькому тиску системної перфузії [122]. Окрім того, у дослідженні CARRESS-HF частка пацієнтів із кровотечею та інфекціями, пов'язаними з катетерним доступом, була значно вищою у групі ультрафільтрації.

Використання діуретиків та порушення балансу електролітів

Порушення балансу електролітів у результаті нейрогормональної активації, дисфункції нирок або ятрогенні порушення у зв'язку із застосуванням режимом терапії з діуретиками часто виникають під час епізодів гострої серцевої недостатності, головним чином впливаючи на контроль натрію та калію [121, 123, 124]. Нещодавно було визначено, що зміни в метаболізмі хлору є незалежним прогностичним фактором несприятливих результатів [125]. Гіпонатріємія, що визначається як концентрація натрію у плазмі крові < 135 мЕкв/л, є основним порушенням гомеостазу натрію, що виникає при гострій серцевій недостатності, у той час як гіпернатріємія виникає рідко. Додатковий аналіз Організованої програми ініціювання рятувальної терапії госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю (OPTIMIZE-HF) показав, що у 20 % пацієнтів на момент госпіталізації була гіпонатріємія [126]. Частота госпітальної гіпонатріємії під час протизастійної терапії при гострій серцевій недостатності коливається в діапазоні 15–25 % [127]. Патолофізіологія гіпонатріємії при серцевій недостатності пов'язана або з неможливістю ви-

ведення вільної води (гіпонатріємія розведення), або зі зменшенням об'єму натрію (гіповолемічна гіпонатріємія) [123], або з комбінацією цих факторів. Практичний підхід до гіпонатріємії поданий у табл. 3. Після підтвердження низької осмоляльності плазми на основі клінічної картини та аналізу сечі розрізняють розведення та гіповолемію. Порушення гомеостазу калію зазвичай є результатом застосованої фармакологічної терапії при серцевій недостатності в комбінації з порушенням функції нирок в анамнезі. Гіпокаліємія (K у плазмі $< 3,5$ мЕкв/л) зазвичай виникає при гострій серцевій недостатності на фоні діурезу з виведенням калію, індукованого діуретиками [110]. У клінічній практиці застосування петльових діуретиків є найпоширенішою причиною гіпокаліємії, проте тіазидні діуретики проявляють навіть більший калійуретичний ефект [110]. Терапія включає додавання терапії першої лінії з АМР під час усунення застійних явищ, підвищення блокади РААС та додавання калію (табл. 3). Окрім виведення калію, діуретики часто призводять до втрати магнію, що може спричинити гіпокаліємію, стійку до терапії. Хоча переконливі докази відсутні, можна розглянути додавання магнію під час терапії з діуретиками. Гіперкаліємія ($K > 5,0$ мЕкв/л) може виникнути в пацієнтів, які отримують блокатори РААС, особливо за наявності порушення функції нирок в анамнезі, хоча і є менш поширеним явищем, ніж гіпокаліємія [128]. Клінічний підхід до лікування гіперкаліємії поданий у табл. 3.

Діуретики при хронічній серцевій недостатності

Амбулаторна доза петльових діуретиків відрізняється

Застосування петльових діуретиків рекомендується при хронічній серцевій недостатності для запобігання ознакам і симптомам застійних явищ [7]. Ця рекомендація є дійсною для всього спектра фракції викиду лівого шлуночка. Насправді діуретики є єдиною групою препаратів з рекомендацією І класу для пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою, частково збереженою або збереженою фракцією викиду [7]. Проте ефекти діуретиків при хронічній серцевій недостатності щодо супутніх захворювань та смертності не вивчалися в масштабних проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях. У декількох неекспериментальних дослідженнях застосування петльових діуретиків пов'язувалося з підвищенням рівня смертності навіть після багатопараметричного коригування або підбору за показником схильності [129]. Проте залишається потенційна систематична помилка, оскільки більш тяжко хворим пацієнтам зазвичай призначають петльові діуретики (у більш високих дозах). Метааналіз Кохрейна показав, що в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю петльові діуретики та тіазиди можуть знижувати ризик смерті

та прогресування серцевої недостатності порівняно з плацебо і можуть забезпечувати більш високу здатність до навантаження [86]. Проте цей метааналіз включав лише невеликі дослідження з обмеженим періодом подальшого спостереження, що показували нереалістично великі зниження частоти подій. Окрім того, цей аналіз не був оновлений у 2016 р. згідно з вимогами інституту Кохрейна, і після цього був анульований. У зв'язку з цим прогностичний ефект терапії з діуретиками досі невідомий. Без сумніву, для пацієнтів із ризиком застою підтримуюча терапія з петльовими діуретиками буде корисною. Проте у пацієнтів з низьким ризиком прогресування застійних явищ застосування петльових діуретиків насправді може призвести до порушень балансу електролітів, подальшої нейрогормональної активації, прискореного погіршення функції нирок та симптоматичної гіпотензії [130]. Остання може бути особливо важливою для пацієнтів із HFrEF, оскільки вона може обумовити терапію з більш низькими дозами нейрогормональних блокаторів [43]. У зв'язку з цим загалом рекомендується застосовувати найнижчу можливу дозу діуретиків, а доза петльових діуретиків часто потребує корекції відповідно до індивідуальних потреб [131, 132]. Варто відзначити, що індивідуальна потреба в діуретиках значно змінюється з часом. Це було чітко відображено в аналізі post-hoc дослідження датчика CardioMEMS для моніторингу тиску з метою покращення результатів лікування при серцевій недостатності III класу (CHAMPION), який показав, що в основному підвищення, але також і зниження дози петльових діуретиків були найпоширенішими змінами в терапії, до яких вдавалися лікуючі лікарі [133]. Незважаючи на це, існує невизначеність щодо оптимальної дози петльових діуретиків після виписки. Для пацієнтів, у яких розвинувся епізод гострої серцевої недостатності при попередньому прийомі петльових діуретиків перед госпіталізацією, може бути доцільним застосування більш високої дози після виписки. Окрім того, у випадку, якщо попереднім петльовим діуретиком був фуросемід, можна розглянути перехід на буметанід або торасемід, оскільки вони мають більш передбачувану схему абсорбції та біодоступність, особливо у світлі безсимптомного застою. Проте визначення найбільш доцільної дози діуретика після виписки може бути складним та потребує ретельного подальшого спостереження, особливо на ранніх етапах після виписки. Слід за можливості уникати тривалого застосування тіазидів у стабільних амбулаторних умовах (послідовна блокада нефронів), оскільки така практика часто призводить до тяжких порушень балансу електролітів, які можуть залишитися невиявленими в амбулаторних умовах. Необхідні додаткові дослідження для оцінки амбулаторних показників (на додаток до тиску в легеневій артерії) об'ємного статусу, що можуть забезпечити більш легку адаптацію терапії з діуретиками. Дані реєстрових досліджень свідчать про те,

що пацієнти зі слабковираженими симптомами серцевої недостатності (клас I або II за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA)) зазвичай отримують такі самі дози петльових діуретиків, що й пацієнти з більш вираженими симптомами серцевої недостатності (клас I і IV за класифікацією

NYHA) [134]. Це підкреслює значення повторної оцінки потреби в петльових діуретиках після початку терапії, що покращує кардіостатус (така, як ресинхронізуюча серцева терапія або сакубітрил/валсартан) [112, 135]. Нещодавнє пошукове дослідження продемонструвало потенціал самостійного

Таблиця 3. Підхід до лікування порушення балансу електролітів при гострій серцевій недостатності

	Гіпонатріємія	Гіпокаліємія	Гіперкаліємія
Визначення	$\text{Na}^+ < 135$ мЕкв/л	$\text{K}^+ < 3,5$ мЕкв/л	$\text{K}^+ > 5$ мЕкв/л
Діагностичні тести	P_{osm} : повинна становити < 285 мОсм/л (інакше — псевдогіпонатріємія) Фізичне обстеження: для розрізнення об'ємного перевантаження або зниження об'єму циркулюючої крові — Аналіз сечі: U_{osm} та U_{Na}	— ABG : підтвердження за допомогою ABG, перевірка статусу рН — ЕКГ : перевірка потенційних порушень — Фізичне обстеження : зазвичай без відхилень, проте в деяких випадках наявна слабкість або паралізованість у м'язах — Лабораторні дослідження : перевірка на предмет дефіциту Mg	— За допомогою ABG, перевірка статусу рН — ЕКГ : перевірка потенційних порушень — Фізичне обстеження : зазвичай без відхилень, проте в деяких випадках наявна слабкість або паралізованість у м'язах — Лабораторні дослідження : перевірка функції нирок, виключення гемолізу як причини псевдогіперкаліємії
Патофізіологія	— Розведення: порушення виведення вільної води. Клінічна картина об'ємного перевантаження з невідповідно високою P_{osm} (> 100 мОсм/л). Типова у випадку ГДСН — Гіповолемія: істинний дефіцит Na^+ в організмі. Типово при тривалому/надмірному використанні діуретиків (та строгому споживанні Na^+) — Клінічна картина гіповолемії з низькою U_{osm} (< 100 мОсм/л) та U_{Na} (< 50 мЕкв/л)	— Застосування діуретиків призводить до гіпокаліємії — Провокуючі фактори при СН можуть бути важливими, наприклад, кахексія з низьким засвоєнням K^+ та хронічна гіпомагніємія	Найбільш вірогідно у зв'язку з комбінацією з блокаторм РААС та низькою функцією нирок з порушенням можливості екскреції ниркового калію
Терапія	— Розведення: тимчасово припинити застосування діуретиків дистальної дії ^а , обмежити споживання води, забезпечити відтік дистального канальця нефрона (петльові діуретики, гіпертонічний розчин NaCl для внутрішньовенного введення, ацетазоламід/інгібітор SGLT-2) або каптани, корекція недостатності K^+ і Mg^{2+} — Гіповолемія: тимчасово припинити застосування діуретиків дистальної дії ^а , визначити дефіцит Na та застосувати внутрішньовенний Na^+ для корекції дефіциту K^+ і Mg^{2+}	— Розгляньте припинення застосування тіазидних діуретиків — Застосування AMP як терапії першої лінії при усуненні застою — Підвищення дози блокатора РААС — Внутрішньовенне заміщення K^+ і Mg^{2+} : периферичне або центральне залежно від ступеня дефіциту K^+	— Гостра гіперкаліємія : за наявності аномалій на ЕКГ профілактика аритмій за допомогою внутрішньовенного введення кальцію. Проміжні стратегії включають: внутрішньовенний інсулін/альбутерол/натрій HCO_3^- . У результаті калій повинен бути виведений з організму за допомогою діуретиків, смол, що зв'язуються з калієм, або ЗНТ — Хронічна гіперкаліємія : зниження дози блокатора РААС, збільшення дози петльових діуретиків, речовин, що зв'язуються з калієм

Примітки: ABG — дослідження газового складу артеріальної крові; ГДСН — гостра декомпенсована серцева недостатність; AVP — аргінін-вазопресин; ЕКГ — електрокардіограма; HCO_3^- — бікарбонат; P_{osm} — осмоляльність плазми; ЗНТ — замісна ниркова терапія; SGLT-2 — натрій-залежний переносник глюкози 2; U_{osm} — осмоляльність сечі; U_{Na} — вміст натрію у сечі; ^а — діуретики дистальної дії включають тіазидні діуретики, AMP та амілорид.

контролю вмісту хлору в сечі після застосування петльових діуретиків за допомогою тест-смужки з метою визначення потреби в підтримуючій терапії з петльовими діуретиками в амбулаторних пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю [136]. Незважаючи на рекомендацію у настановах щодо застосування найнижчої можливої дози діуретиків та припинення застосування петльових діуретиків за можливості, доступна недостатня кількість інформації щодо припинення застосування петльових діуретиків у пацієнтів із серцевою недостатністю, які отримують лікування з використанням сучасних методів [137, 138]. У проспективному інтервенційному дослідженні за участю 50 амбулаторних пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю оцінювалася можливість зниження дози та припинення застосування петльових діуретиків [138]. Через 30 днів зниження дози було успішним у 62 % пацієнтів, проте дослідження на вихідному рівні, включаючи фізичне обстеження, ехокардіографію та визначення NP, не допомогли передбачити, у яких пацієнтів зниження дози петльових діуретиків буде успішним, а у яких ні [138].

Стратегія лікування серцевої недостатності

Цілі лікування серцевої недостатності є динамічними та відрізняються залежно від ступеня серцевої недостатності. В амбулаторних пацієнтів лікування повинне зосереджуватися на підвищенні дози препаратів, що змінюють перебіг захворювання, оцінці потреби в апаратній терапії, включенні пацієнтів до міждисциплінарних програм зміни перебігу захворювання, спрямованості на самоконтроль, фізичну активність та дотримання дієти [7]. Окрім того, слід вжити заходів, спрямованих на зниження кількості повторних госпіталізацій та покращення якості та подовження тривалості життя. З огляду на середнє споживання солі в західних країнах — 6–8 г, у настановах ESC рекомендується уникати надмірного споживання солі (> 6 г NaCl = 2,4 г Na на добу) та надмірного споживання води (некласова рекомендація) [7]. Обмеження споживання солі та води часто недооцінюється у програмах зміни перебігу захворювання. З іншого боку, дані досліджень на тваринах та епідеміологічні дані свідчать про те, що недостатнє споживання натрію (< 2 г Na⁺ на добу) пов'язується з ремодельованням міокарда та гіршим клінічним результатом [139]. У даний час тривають чотири дослідження, у яких оцінюється користь обмеження споживання натрію, включаючи одне дослідження, у якому оцінюється жорстка кінцева точка [140]. Метааналіз обмеження споживання рідини не показав користі або шкоди в пацієнтів із серцевою недостатністю. У зв'язку з цим дієта повинна бути адаптована відповідно до клінічного контексту. У випадку гострої серцевої недостатності з гіпонатріємією розведення доцільним є більш строгі обмеження споживання рідини.

Прогалини у знаннях та майбутні напрямки

Клінічна епідеміологія щодо терапії з діуретиками при серцевій недостатності залишається складною у зв'язку з невеликою кількістю проведених проспективних досліджень. Для визначення ідеальної стратегії терапії з діуретиками та оптимальної оцінки повного усунення застійних явищ (нормоволемії) при серцевій недостатності необхідні додаткові поточні дослідження. Роль вмісту натрію у сечі для оцінки доцільності терапії з діуретиками при гострій серцевій недостатності повинна оцінюватися проспективно. Роль інфузії з гіпертонічним розчином NaCl разом із петльовими діуретиками у високих дозах у пацієнтів із гіпонатріємією на фоні об'ємного перевантаження потребує дослідження, оскільки ця концепція підтверджується декількома аналізами, проте на неї поширюються методологічні обмеження [142]. Оцінка протизастійних властивостей інших діуретиків, окрім петльових діуретиків і AMP, потребує рандомізованих контрольованих досліджень. Є потреба в новітніх ефективних та безпечних фармакологічних або механічних методах усунення застою без індукування ішемічного ураження органів. Окрім того, у декількох запланованих дослідженнях буде вивчатися оптимальне використання доступних на сьогодні варіантів лікування з діуретиками. У дослідженні TRANSFORM-HF буде оцінюватися вища ефективність торасеміду порівняно з фуросемідом щодо зниження смертності з усіх причин. Окрім того, у поточних дослідженнях вивчається ефект підшкірного введення фуросеміду порівняно з пероральним прийомом [143].

Додаткова інформація

Додаткова інформація доступна online у розділі «Додаткова інформація» в кінці статті.

Рисунок S1. Зведений огляд дослідження CARRESS-HF.

Конфлікт інтересів: W.M. отримав дослідницькі гранти від компаній Novartis, Vifor, Medtronic, Biotronik, Abbott and Boston Scientific. V.P.H. отримав дослідницькі гранти від компанії Abbott Laboratories та особисті винагороди від компаній Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche Diagnostics, Thermo Fisher і Vifor. A.M. отримав гонорар доповідача від компаній Abbott, Orion, Roche та Servier та винагороду як член експертної ради та/або керівного комітету та/або дослідницькі гранти від компаній BMS, Adrenomed, Neurotronik, Roche, Sanofi та Sphingotec. H.P.V.L.R. отримав дослідницькі гранти від компаній Roche Diagnostics, Novartis, Servier і Vifor pharma та винагороду експертної ради від компаній Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma та Servier. P.M. отримав дослідницький грант від компаній Vifor pharma та Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

(номер гранту: 1127917N) та консультаційні винагороди від компаній AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis і Vifor pharma. J.M.T. отримав дослідницькі гранти від NIH, FDA, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Abbott, FIRE1, Sequana Medical, Otsuka та консультаційні винагороди від Sanofi, Boehringer Ingelheim, Novartis, BMS, AstraZeneca, FIRE1, Sequana Medical, Cardionomic і RenalGuard. W.H.W.T. отримав гранти від компаній NIH (R01HL103931) та працював консультантом компаній Advisory Board Company, MyoKardia Inc. та Sequana Medical Inc. P.R. повідомляє про особисті винагороди (консультації) від компаній Fresenius, Grünenthal, Idorsia, Novartis, Novo-Nordisk, Relypsa, Stealth Peptides, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, Vifor, а також лекторські винагороди від компаній Bayer і CVRx; він є співзасновником компанії CardioRenal. M.M. отримав консультаційні гонорари від компаній Bayer, Novartis і Servier та лекторські винагороди від Abbott Vascular і Novartis. G.F. працював у комітетах досліджень за підтримки компаній Bayer, Novartis, Servier, Vifor, BI та Medtronic. P.S. повідомляє про гранти/отримання допомоги на дослідження від міністерства

освіти, науки та технологічного розвитку Сербії; та гонорари або консультаційні винагороди від компаній Servier, Boehringer Ingelheim, Hemofarm, Novartis, AstraZeneca; він брав участь у бюро доповідачів, спонсорованих компанією Fondazione Internazionale Menarini. F.R. повідомляє про гранти та персональні винагороди від компаній SJM/Abbott, Novartis, Bayer, Servier; особисті винагороди від компаній Zoll, AstraZeneca, Sanofi, Amgen, BMS, Pfizer, Fresenius, Vifor, Roche, Cardioentis, Boehringer Ingelheim, окрім Heartware, грантів від Mars під час проведення дослідження; з 1 січня 2018 року не отримував особистих виплат/всі виплати безпосередньо передавалися до Цюрихського університету. A.J.C. повідомляє про отримання особистих винагород від компаній Respicardia, Vifor і Servier. Інші автори не мають конфліктів інтересів.

Редакція перекладу: проф. Іванов Д.Д.,
проф. Пархоменко А.Н.
Оригінальний текст надрукований в *European Journal of Heart Failure*, 2019,
doi:10.1002/ejhf.1369 ■

Wilfried Mullens^{1,2}, Kevin Damman³, Veli-Pekka Harjola⁴, Alexandre Mebazaa⁵, Hans-Peter Brunner-La Rocca⁶, Pieter Martens^{1,2}, Jeffrey M. Testani⁷, W.H. Wilson Tang⁸, Francesco Orso⁹, Patrick Rossignol¹⁰, Marco Metra¹¹, Gerasimos Filippatos^{12,13}, Petar M. Seferovic¹⁴, Frank Ruschitzka¹⁵, Andrew J. Coats¹⁶

¹Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

²University of Hasselt, Hasselt, Belgium

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

⁴Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

⁵University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRIN INI-CRCT, Paris, France

⁶Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

⁷Yale University, New Haven, CT, USA

⁸Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

⁹University of Florence, Florence, Italy

¹⁰Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRIN INI-CRCT, Nancy, France

¹¹University of Brescia, Brescia, Italy

¹²National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

¹³University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

¹⁴University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

¹⁵UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

¹⁶IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

Применение диуретиков при застойной сердечной недостаточности: официальное заявление Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов

Резюме. Для большинства эпизодов острой сердечной недостаточности характерно усиление симптомов и признаков застойных явлений с объемной перенагрузкой. Цель терапии у таких пациентов заключается в облегчении застойных явлений путем достижения нормоволемии, главным образом с помощью терапии диуретиками. Однако должное применение диуретиков остается сложным, особенно при ухудшении функции почек, резистентности к диуретикам и нарушениях баланса электролитов. В этом официальном заявлении рассматривается применение диуретиков при застойной сердечной недостаточности. В работе рассматриваются распространенные проблемы,

такие как: 1) оценка застойных явлений и клинической нормоволемии; 2) оценка ответа на диуретики/резистентности к диуретикам при лечении острой сердечной недостаточности; 3) подход к поэтапным фармакологическим стратегиям применения диуретиков на основе ответа на диуретики; 4) лечение распространенных нарушений баланса электролитов. Рекомендации приведены в соответствии с доступными руководствами, свидетельствами и экспертными выводами.

Ключевые слова: диуретики; сердечная недостаточность; острая сердечная недостаточность; фармакотерапия; петлевые диуретики

Wilfried Mullens^{1,2}, Kevin Damman³, Veli-Pekka Harjola⁴, Alexandre Mebazaa⁵, Hans-Peter Brunner-La Rocca⁶, Pieter Martens^{1,2}, Jeffrey M. Testani⁷, W.H. Wilson Tang⁸, Francesco Orso⁹, Patrick Rossignol¹⁰, Marco Metra¹¹, Gerasimos Filippatos^{12,13}, Petar M. Seferovic¹⁴, Frank Ruschitzka¹⁵, Andrew J. Coats¹⁶

¹Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Belgium

²University of Hasselt, Hasselt, Belgium

³University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

⁴Emergency Medicine, University of Helsinki, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

⁵University of Paris Diderot, Hôpitaux Universitaires Saint Louis Lariboisière, APHP, U 942 Inserm, F-CRIN INI-CRCT, Paris, France

⁶Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

⁷Yale University, New Haven, CT, USA

⁸Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

⁹University of Florence, Florence, Italy

¹⁰Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Clinique 1433 and Inserm U1116; CHRU Nancy; F-CRIN INI-CRCT, Nancy, France

¹¹University of Brescia, Brescia, Italy

¹²National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

¹³University of Cyprus, Nicosia, Cyprus

¹⁴University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

¹⁵UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland

¹⁶IRCCS, San Raffaele Pisana, Rome, Italy

The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

Abstract. The vast majority of acute heart failure episodes are characterized by increasing symptoms and signs of congestion with volume overload. The goal of therapy in those patients is the relief of congestion through achieving a state of euvoemia, mainly through the use of diuretic therapy. The appropriate use of diuretics however remains challenging, especially when worsening renal function, diuretic resistance and electrolyte disturbances occur. This position paper focuses on the use of diuretics in heart failure with congestion. The manuscript ad-

resses frequently encountered challenges, such as (i) evaluation of congestion and clinical euvoemia, (ii) assessment of diuretic response/resistance in the treatment of acute heart failure, (iii) an approach towards stepped pharmacologic diuretic strategies, based upon diuretic response, and (iv) management of common electrolyte disturbances. Recommendations are made in line with available guidelines, evidence and expert opinion.

Keywords: diuretics; heart failure; acute heart failure; pharmacotherapy; loop diuretics

Baxter

НА КРОК БЛИЖЧЕ ДО ПРИРОДНОЇ НИРКИ...

РОЗШИРЕНИЙ ГЕМОДІАЛІЗ

HDx

ТІЛЬКИ
З ДІАЛІЗАТОРОМ
theranova

**Ефективність розширеного
гемодіалізу порівнянна з ГДФ і навіть
перевершує цей метод в видаленні середніх
та великих середніх молекул***

1. Ronco C, et al. The risks of Expanded Hemodialysis. Blood Purif 2017; 44: I-VIII.

Індивідуальний підхід до лікування

Уповноважений представник в Україні:

Представництво «Бакстер Сі Ай Ес Бі Ві»

Адреса: вул. Березняківська, 29, м. Київ, 02098, Україна

Тел.: +38 044 594 80 50

Факс: +38 044 594 80 51

www.baxter.com

Baxter і TheraNova є торговельними знаками компанії Baxter International Inc. збо її філії.

Результат: ТHERANOVA | Київ | Україна | 02 | 2019

Виробник:

Gambro Dialysatoren GmbH, Holger-Crafoord-Strasse 26

72379 Hechingen, Germany

© Авторські права 2019 р. Baxter Healthcare Corporation.

Усі права захищені.

Іванов Д.Д.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Нова ера діалізу: розширений гемодіаліз (HDx)

Резюме. Стаття адресована в першу чергу практикуючим лікарям, які займаються нирково-замісною терапією, переважно гемодіалізом (ГД). Описано новий метод діалізної терапії — розширений гемодіаліз (HDx) та проаналізовано його ефективність, акцентовано увагу на проблемі видалення великих середніх молекул. Метод HDx є удосконаленою нанотехнологією діалізної терапії, яка дозволяє, на відміну від традиційних гемодіалізу та гемодіафільтрації (ГДФ), видалити великі середні молекули завдяки розробці нового типу діалізаторів — THERANOVA з інноваційною високоселективною мембраною, що забезпечує унікальну ефективність діалізної терапії. Розширений ГД визначає спосіб діалізу, при якому дифузія та конвекція зручно інтегровані в діалізаторі THERANOVA з перехресним порожнистим волокном з унікальною тришаровою мембраною, максимально наближеною за структурою до гломерулярного фільтра нативної нирки, завдяки чому забезпечується значимо вищий кліренс великих середніх молекул. Для досягнення оптимального кліренсу в системі достатньо кровотоку 300 мл/хв і потоку діалізату ≥ 500 мл/хв. У HDx конвекційний потік підтримується внутрішньою фільтрацією, але він компенсується механізмом зворотної фільтрації в середині фільтра. Спеціальна конфігурація мембрани зі зменшеним внутрішнім діаметром забезпечує високі показники внутрішньої фільтрації та зворотної фільтрації. Таким чином, застосування THERANOVA дозволяє проводити сеанс діалізу з ефективністю, аналогічною чи навіть вищою за методику гемодіафільтрації. При цьому при проведенні розширеного гемодіалізу відсутні негативні тенденції, що можуть бути пов'язані з використанням звичайної ГДФ (особливі вимоги до обладнання, витратних матеріалів та контролю якості води тощо). Діалізатори типу THERANOVA для HDx не повинні застосовуватись для проведення ГДФ через імовірність видалення альбуміну та інших життєво важливих білків у надмірній кількості. Розширений гемодіаліз забезпечує доведено еквівалентне видалення малих і звичайних середніх молекул, а також видалення великих середніх молекул (α 1-мікроглобулін, фактор D комплементу тощо). Метод HDx доцільно використовувати в усіх пацієнтів, які потребують ГД, оскільки відсутні обмеження щодо швидкості кровотоку, а ефективність не залежить від об'ємів заміщаючого розчину. Водночас ефективно видалення великих уремичних токсинів молекулярною масою 25–45 кДа при HDx може бути основою для поліпшення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів порівняно з іншими методами діалізної терапії.

Ключові слова: гемодіаліз; розширений гемодіаліз; THERANOVA; індивідуалізація гемодіалізу; HDx; видалення великих середніх молекул уротоксинів; гемодіафільтрація

Нирково-замісна терапія (НЗТ) є останньою опцією лікування пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ХНН) (хронічна хвороба нирок 5-ї стадії). Існують такі варіанти НЗТ, які можна розподілити залежно від повноти замісного ефекту (рис. 1) [1].

Гемодіаліз (ГД) традиційно розглядається як найбільш зручна для лікаря форма НЗТ за рахунок його комп'ютеризації та прогнозованості стану пацієнта. Добре відомо, що збільшення частоти та часу діалізних процедур прямо пропорційно лінійно підвищує його ефективність (табл. 1) [2, 3].

Але разом з тим у розрізі реформування системи охорони здоров'я в Україні та введення єдиного тарифу на гемодіалізну послугу в 2019–2020 рр. особливого значення набувають урахування усіх потенційних витрат на проведення ГД-сесії та пошук шляхів їх оптимізації при забезпеченні високої якості діалізної терапії. У даному контексті дуже перспективним на сьогодні є новий метод діалізної терапії — розширений гемодіаліз (HDx), що використовує звичайну інфраструктуру діалізного відділення, не потребує додаткових витрат, пов'язаних із проведенням гемодіафільтрації (ГДФ) та забезпечує більш високу якість діалізної терапії, ніж при ГД та ГДФ [3, 4, 8, 9].

Використання сучасних високопоточних діалізаторів (HF) з високою біосумісністю та проникністю, збільшення їх площі, проведення ГДФ

(конвективна здатність від 20 л/сеанс) суттєво збільшують ефективність гемодіалізної терапії [3]. Проте складно знайти вирішення головної проблеми: як забезпечити видалення середніх молекул (уремічні токсини з молекулярною масою у діапазоні 5000–50 000 Да), що в нормі фільтруються нирками [4]? Середні молекули є модуляторами прогресування клінічних синдромів при ХХН. Відомо, що високий рівень паратиреоїдного гормону, фактора росту фібробластів 23, остеокластину, остеопротегерину сприяє порушенню кісткового та мінерального кальцій-фосфатного обміну. Гепсидин і білки, що інгібують кістковий мозок і еритропоез, є причиною анемії при ХХН. Гомоцистеїн і медіатори запалення корелюють із прискореним атеросклерозом і серцево-судинними ускладненнями. Підвищення рівня лептину призводить до значного зниження апетиту

Таблиця 1. Ефективність гемодіалізу

Режим діалізу	Еквівалент ШКФ, мл/хв
— 3 сеанси	7–8
— Щоденно по 2 години	10–12
— 3 сеанси по 8 годин	≈ 15
— Щоденний нічний	≈ 45



Рисунок 1. Варіанти нирково-замісної терапії

[4, 5]. Вільні легкі ланцюги κ (κ FLC; 22 000 Da) та λ (λ FLCs; 42 000 Da) також ідентифіковані як токсичні молекули в пацієнтів із термінальною ХНН [6]. І всі ці сполуки ефективно не видаляються при звичайному ГД та навіть при ГДФ (рис. 2) [7]. Більше того, безліч уремічних розчинених речовин, включаючи малі молекули, середні молекули і розчинені речовини в транспортній формі пов'язані з білками, що заважає їх виділенню.

Середні молекули розділяють на малі та великі, розміром понад 15 кДа; на цю підгрупу припадає щонайменше 40–50 % усіх середніх молекул. Саме великі середні молекули значною мірою пов'язані з запаленням і несприятливим результатом діалізу. Великі середні молекули, як правило, не можуть бути ефективно вилучені високопоточним ГД. При цьому до останнього часу вважалось, що високооб'ємна ГДФ має найбільший вплив на цю групу уремічних токсинів, хоча й така методика не забезпечує виведення молекул розміром 25–45 кДа (рис. 3) [7].

Проте інтенсифікація будь-якого з видів ГД супроводжується зростанням елімінації альбумінів [8]. Так, втрата альбумінів при проведенні перитонеального діалізу може становити ≈ 4 г на добу, ГДФ 1–6 г за сеанс (навіть до 12 г), HDx — менше 3 г на сеанс. Крім того, при ХНН 5-ї стадії достатньо інших причин, які знижують синтез альбуміну. А

низький рівень сироваткового альбуміну є прогностично несприятливим показником захворюваності та смертності в пацієнтів на ГД.

Більш ефективно видалення цих великих середніх молекул на даний час може бути досягнуте за допомогою розширеного гемодіалізу, що використовує звичайну інфраструктуру ГД [9]. Розширений ГД (HDx) визначає спосіб діалізу, при якому дифузія та конвекція зручно інтегровані в діалізаторі THERANOVA з перехресним порожнистим волокном з унікальною тришаровою мембраною, максимально наближеною за структурою до гломерулярного фільтра нативної нирки, завдяки чому забезпечується значимо вищий кліренс великих середніх молекул. Для досягнення оптимального кліренсу в системі достатньо кровотоку 300 мл/хв і потоку діалізату ≥ 500 мл/хв. У HDx конвекційний потік підтримується внутрішньою фільтрацією, але він компенсується механізмом зворотної фільтрації в середині фільтра [11]. Спеціальна конфігурація мембрани зі зменшеним внутрішнім діаметром забезпечує високі показники внутрішньої фільтрації та зворотної фільтрації.

Розширений гемодіаліз забезпечує доведено еквівалентне видалення малих і звичайних середніх молекул, а також видалення великих середніх молекул (α 1-мікроглобулін, фактор D комплекменту тощо). Метод HDx доцільно використовувати в

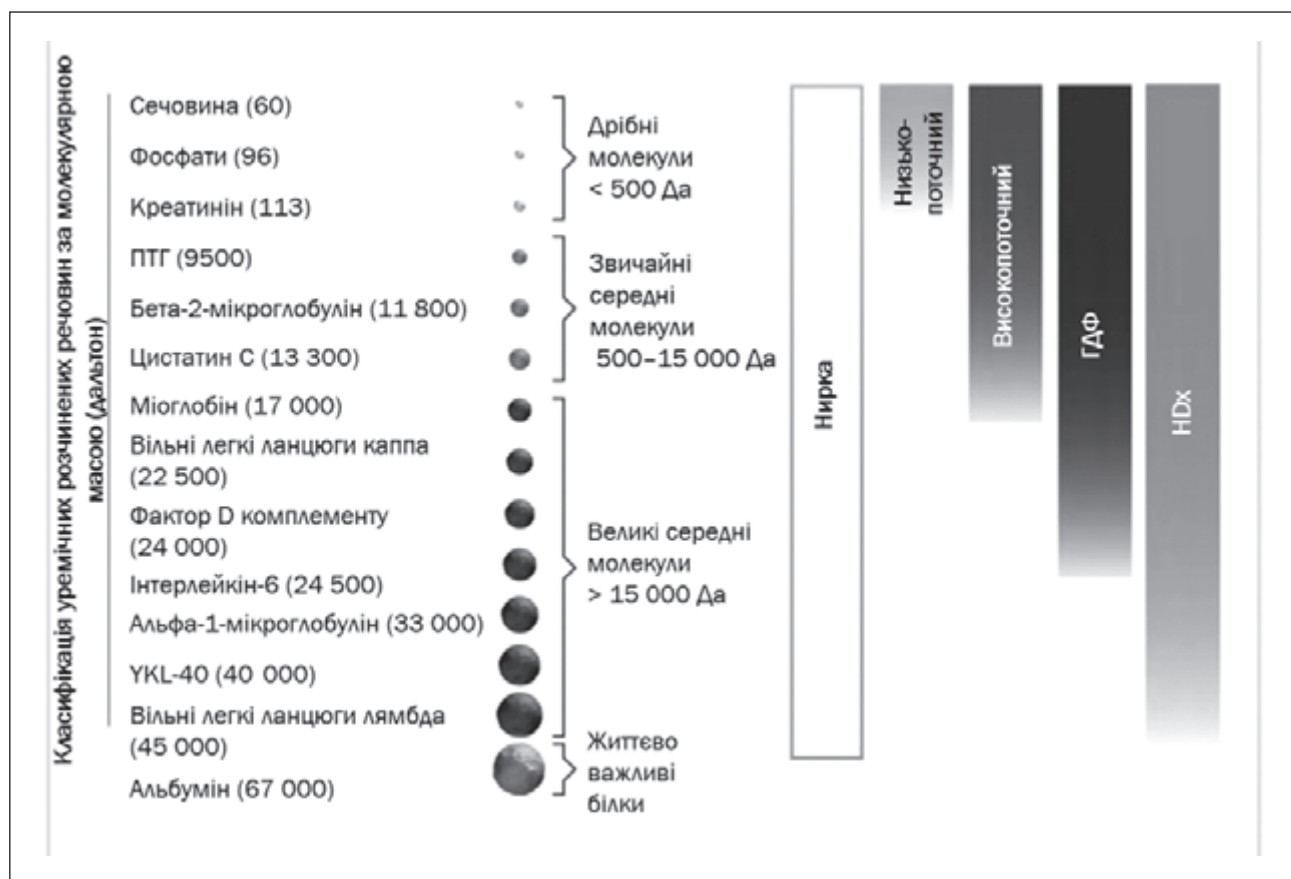


Рисунок 2. Видалення уремічних токсинів під час ГД, ГДФ, HDx

усіх пацієнтів, які потребують ГД, оскільки відсутні обмеження щодо швидкості кровотоку, а ефективність не залежить від об'ємів заміщаючого розчину. Водночас ефективне видалення великих уремічних токсинів молекулярною масою 25–45 кДа при HDx може бути основою для поліпшення якості та збільшення тривалості життя пацієнтів порівняно з іншими методами діалітичної терапії.

Таким чином, застосування THERANOVA дозволяє проводити сеанс діалізу з ефективністю, аналогічною чи навіть вищою за методику гемодіалізації [12]. При цьому при проведенні розширеного гемодіалізу відсутні негативні тенденції, що можуть бути пов'язані з використанням звичайної ГДФ (особливі вимоги до обладнання, витратних матеріалів та контролю якості води тощо). Діалізатори типу THERANOVA для HDx не повинні застосовуватись для проведення ГДФ через імовірність видалення альбуміну та інших життєво важливих білків у надмірній кількості [13].

Доказова база застосування нового діалізатора THERANOVA почала формуватися з його порівняння з діалізаторами FX CORDIAX, THERANOVA продемонстрував значимо вищий кліренс великих середніх молекул у багатьох дослідженнях у різних країнах [10].

Проведення великих рандомізованих контрольованих досліджень на сьогодні малоймовірно через необхідність багаторічного досвіду використання [15]. Крім того, неоднорідність досліджуваної популяції та різні схеми ГД ускладнюють проведення такого дослідження. Нагадаємо, що у великих дослідженнях досі не доведено переваг бікарбонату над ацетатом, мембран HF над купрофаном, комп'ютерних систем контролю ультрафільтрату над ручним регулюванням, проте ці переваги не викликають сумнівів у практичному застосуванні [10, 16, 17]. На сьогодні зрозумілі великі можливості методу HDx в елімінації уремічних токсинів, що дозволяє зменшити ускладнення ГД, які піддаються модифікації (рис. 4) [1].

Висновки

1. Розширений гемодіаліз є новим методом діалітичної терапії, що дозволяє на відміну від традиційних ГД та ГДФ видаляти великі середні молекули завдяки розробці нового сучасного діалізатора THERANOVA з інноваційною високоселективною мембраною, яка утворює унікальну тришарову мембрану, максимально наближену за структурою

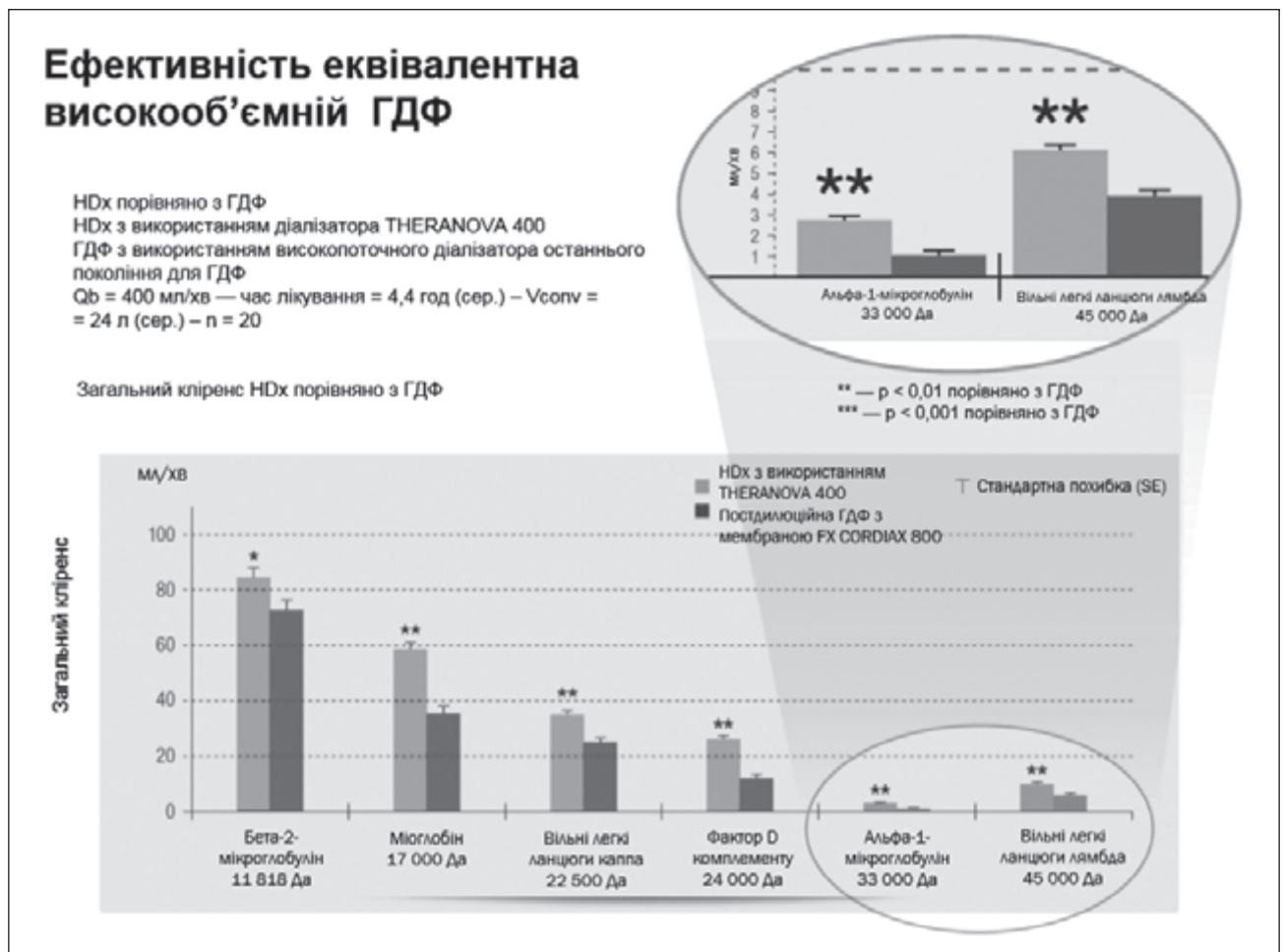


Рисунок 3. Ефективність застосування методу HDx порівняно з ГДФ

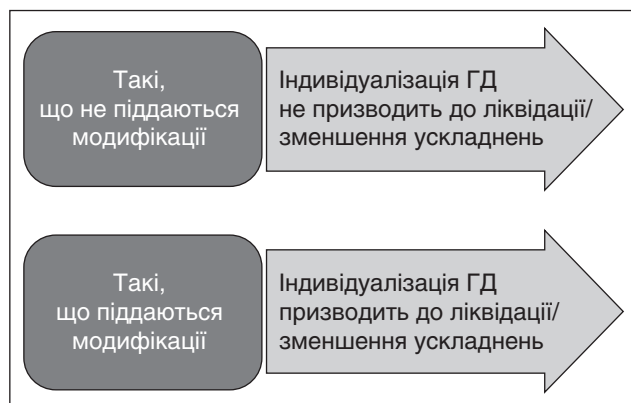


Рисунок 4. Ускладнення перебування на ГД

до нативної нирки, завдяки чому забезпечуються значимо вищий кліренс великих середніх молекул і висока ефективність діалітичної терапії.

2. Розширений гемодіаліз доцільно використовувати як НЗТ у всіх пацієнтів, які потребують діалітичної допомоги, а особливо в пацієнтів з ускладненнями, пов'язаними з впливом уремичних токсинів (резистентною до еритропоєтину анемією, синдромом комплексного порушення харчування, кістковими та серцево-судинними порушеннями).

3. Розширений гемодіаліз може бути раціональною терапією для пацієнтів, які переходять з перитонеального діалізу на ГД і чекають трансплантації, що є прикладом індивідуального підходу до методів НЗТ.

Список літератури

1. Ivanov D.D. *Clinical case in nephrology. 11th REENA™ CME Course: a review of key issues* // *Počki*. — 2018. — 7 (4). — P. 291-294. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148518
2. Ivanov D.D., Pirig L.A. *Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD, 2018* // *Počki*. — 2018. — 7 (3). — P. 208-210.
3. Yu X. *The evolving patterns of uremia: unmet clinical needs in dialysis* // *Contrib. Nephrol.* — 2017. — 191. — P. 1-7.
4. Neirynek N., Vanholder R., Schepers E. et al. *An update on uremic toxins* // *Int. Urol. Nephrol.* — 2013. — 45. — P. 139-150.

5. Jankowska M., Cobo G., Lindholm B. et al. *Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu* // *Contrib. Nephrol.* — 2017. — 191. — P. 58-71.

6. Desjardins L., Liabeuf S., Lenglet A. et al. *Association between free light chain levels, and disease progression and mortality in chronic kidney disease* // *Toxins (Basel)*. — 2013. — 5. — P. 2058-2073.

7. Maduell et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — 40. — P. 582-9; Bourguignon et al. // *J. Nephrol.* — 2016. — 29. — P. 251-7.

8. Zickler D., Schindler R., Willy K. et al. *Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients — a randomized controlled clinical trial* // *PLoS One*. — 2017. — 12. — e0169024.

9. Mitra S., Kharbanda K. *Effects of expanded hemodialysis therapy on clinical outcomes* // *Contrib. Nephrol.* — 2017. — 191. — P. 188-199.

10. Ronco C., Marchionna N., Brendolan A., Neri M., Lorenzin A., Martinez Rueda A. *Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2018 Oct. — 33 (Suppl. 3). — iii41–iii47. doi: 10.1093/ndt/gfy202

11. Hutchison C.A., Wolley M. *The rationale for expanded hemodialysis therapy (HDx)* // *Contrib. Nephrol.* — 2017. — 191. — P. 142-152.

12. Heyne N. *Expanded hemodialysis therapy: prescription and delivery* // *Contrib. Nephrol.* — 2017. — 191. — P. 153-157.

13. Willy K., Girmdt M., Voelkl J. et al. *Expanded haemodialysis therapy of chronic haemodialysis patients prevents calcification and apoptosis of vascular smooth muscle cells in vitro* // *Blood Purif.* — 2018. — 45. — P. 131-138.

14. Baxter. *Data on file. THERANOVA Limited Controlled Distribution Report 2016.*

15. Lebourg L. et al. *Online hemodiafiltration: is it really more expensive?* // *Néphrol. Thérap.* — 2013. doi: org/10.1016/j.nephro.2013.03.010

16. Mazairac A. et al. *The cost-utility of hemodiafiltration versus hemodialysis in the Convective Transport Study* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2013. — 28. — P. 1865-1873.

17. Chapdelaine I. et al. *Optimization of the convection volume in online post-dilution hemodiafiltration: practical and technical issues* // *Clin. Kidney J.* — 2015. — 8. — P. 191-198.

Отримано 04.02.2019 ■

Иванов Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Новая эра диализа: расширенный гемодиализ (HDx)

Резюме. Статья адресована в первую очередь практикующим врачам, занимающимся почечно-заместительной терапией, преимущественно гемодиализом (ГД). Описан новый метод диализной терапии — расширенный гемодиализ (HDx) и проанализирована его эффективность, акцентировано внимание на проблеме удаления крупных средних молекул. Метод HDx является усовершенствованной нанотехнологией диализной терапии, который

позволяет, в отличие от традиционных гемодиализа и гемодиафильтрации (ГДФ), удалять большие средние молекулы благодаря разработке нового типа диализаторов — THERANOVA с инновационной высокоселективной мембраной, которая обеспечивает уникальную эффективность диализной терапии. Расширенный ГД определяет способ диализа, при котором диффузия и конвекция удобно интегрированы в диализаторе THERANOVA

с перекрестным полым волокном с уникальной трехслойной мембраной, максимально приближенной по структуре к гломерулярному фильтру нативной почки, благодаря чему обеспечивается значимо более высокий клиренс крупных средних молекул. Для достижения оптимального клиренса в системе достаточно кровотока 300 мл/мин и потока диализата ≥ 500 мл/мин. В HDx конвекционный поток поддерживается внутренней фильтрацией, но он компенсируется механизмом обратной фильтрации внутри фильтра. Специальная конфигурация мембраны с уменьшенным внутренним диаметром обеспечивает высокие показатели внутренней фильтрации и обратной фильтрации. Таким образом, применение THERANOVA позволяет проводить сеанс диализа с эффективностью, аналогичной или даже выше, чем у методики гемодиализации. При этом при проведении расширенного гемодиализа отсутствуют негативные тенденции, которые могут быть связаны с использованием обычной ГДФ (особые требования к оборудованию, расходным материалам и контролю качества воды и т.д.). Диализаторы

типа THERANOVA для HDx не должны применяться для проведения ГДФ из-за вероятности удаления альбумина и других жизненно важных белков в избыточном количестве. Расширенный гемодиализ обеспечивает доказано эквивалентное удаление малых и обычных средних молекул, а также удаление крупных средних молекул (α 1-микроглобулин, фактор D комплемента и т.д.). Метод HDx целесообразно использовать у всех пациентов, которые нуждаются в ГД, поскольку отсутствуют ограничения по скорости кровотока, а эффективность не зависит от объемов замещающего раствора. В то же время эффективное удаление больших уремических токсинов молекулярной массой 25–45 кДа при HDx может быть основой для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов по сравнению с другими методами диализной терапии.

Ключевые слова: гемодиализ; расширенный гемодиализ; THERANOVA; индивидуализация гемодиализа; HDx; удаление крупных средних молекул уротоксинов; гемодиализация

D.D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

New era of dialysis: expanded haemodialysis (HDx)

Abstract. The article is addressed to practical physicians involved in renal replacement therapy, mainly haemodialysis (HD). The article presents a new method for haemodialysis — expanded haemodialysis, assesses its efficiency, and is focused on the problem of large medium molecules elimination. The essence of the method is to use the THERANOVA haemodialyser with the usual infrastructure. The term expanded HD (HDx) has been proposed to determine a method where diffusion and convection are conveniently combined in THERANOVA dialysis with a hollow fibre and equipped with a membrane for middle cut-off. A standard dialysis device can easily perform this technique without special software or additional sophisticated technology. To achieve optimal clearance in the system blood flow 300 ml/min and dialysate flow ≥ 500 ml/min is sufficient. In HDx, the convection flow is supported by internal filtering, but it is offset by the reverse

filtering mechanism inside the filter. The special configuration of the membrane with reduced inner diameter provides high convection rates thanks to the combined pre- and post-dilution configuration. Thus, the use of THERANOVA gives to the haemodialysis capabilities of haemodiafiltration. However, the THERANOVA dialyser should not be used for haemodiafiltration in a reason of a potential enlarging of albumin removal. Expanded haemodialysis is advisable to be used in patients with complications associated with the effects of uremic toxins. Expanded haemodialysis may be a rational therapy for patients who are moving from peritoneal dialysis to HD while waiting for transplantation, which is an example of an individualized, personified approach.

Keywords: haemodialysis; expanded haemodialysis; THERANOVA; individualization of haemodialysis; HDx; removal of large medium uremic toxins; haemodiafiltration

Мельник А.А.
Медицинская компания «Empirica», г. Киев, Украина

Дисфункция щитовидной железы и заболевания почек

Резюме. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) необходимы для нормального функционирования почек, которые, в свою очередь, являются не только органом для метаболизма и выведения гормонов ЩЖ, но и служат мишенью для действия некоторых тиреоидных гормонов. Гипотиреоз и гипертиреоз связаны с клинически значимыми изменениями в деятельности почек. Гипотиреоз сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гипонатриемией и изменением способности почек выводить воду из организма. Повышенные уровни гормонов ЩЖ приводят к увеличению СКФ и почечного кровотока. Почечная недостаточность влияет на функцию ЩЖ. Хроническая болезнь почек сопровождается заметными эффектами на оси гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа. Имеется связь между раком ЩЖ и опухолями почек. Данные последних исследований показывают, что гормоны ЩЖ, особенно Т3, можно рассматривать как маркер выживания у пациентов с заболеванием почек.

Ключевые слова: дисфункция щитовидной железы; гипотиреоз; гипертиреоз; хроническая болезнь почек; повреждения почек

Связь между функцией щитовидной железы (ЩЖ) и почками известна уже на протяжении многих лет [1, 2]. Как известно, синтез и секрецию гормонов щитовидной железы, таких как Т4 (тироксин) и Т3 (трийодтиронин), стимулирует тиреотропный гормон (ТТГ) из гипофиза, регуляция которого осуществляется тиреотропин-релизинг-гормоном (ТРГ). В свою очередь, ТРГ и ТТГ регулируются путем ингибирования обратной связи циркулирующего Т4, который конвертируется в Т3 в гипоталамусе и гипофизе ферментом 5'-дейодиназой (D2) [3, 4]. Активность D2 повышается при снижении уровня Т4. В периферических тканях Т4 преобразуется в Т3 через дейодиназы D1 и D2 [5]. Считается, что D2 вносит основной вклад в продуцирование Т3 (рис. 1).

Влияние гормонов щитовидной железы на физиологию почек

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, функционировании и физиологии почек [6–8]. Они оказывают как преренальное, так и прямое действие на функцию почек. Преренальные

эффекты опосредованы влиянием гормонов ЩЖ на сердечно-сосудистую систему и почечный кровоток, а прямое действие — на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), тубулярную секрецию, реабсорбцию и физиологию почечных канальцев. Кроме того, гормоны ЩЖ регулируют Na/H обменник, Na/P-котранспорт и Na/K-АТФазу в проксимальных извитых канальцах [9]. Оказывают влияние на адренергические рецепторы, дофаминергическую активацию клеток канальцев почек и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Любые изменения функции ЩЖ (гипотиреоз или гипертиреоз) могут нарушить функцию почек [10].

Гипотиреоз и функция почек

При гипотиреозе наблюдается снижение почечного кровотока за счет уменьшения сердечного выброса (отрицательные хронотропный и инотропный эффекты) [11], повышение периферического сосудистого сопротивления [12], внутривисочечная вазоконстрикция, снижение почечного ответа на вазодилататоры [13] и уменьшение экспрессии ре-

нальных вазодилататоров — эндотелиального фактора роста (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) [14]. Такие патологические изменения в структуре клубочков при гипотиреозе, как утолщение базальной мембраны клубочков и расширение мезангиального матрикса, способствуют снижению почечного кровотока [15]. У более 55 % взрослых с гипотиреозом скорость клубочковой фильтрации обратимо снижается примерно на 40 % [16]. Это связано с уменьшением чувствительности к β -адренергической стимуляции и высвобождению ренина, со снижением содержания ангиотензина II и нарушением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17, 18]. В проксимальных канальцах наблюдается снижение абсорбции натрия, хлоридов и воды [19]. Экспрессия базолатеральных хлоридных каналов понижается. Таким образом, снижение реабсорбции хлоридов приводит к увеличению их доставки на периферию, что является триггером для macula densa (плотное пятно) опосредовать тубулогломерулярную обратную связь, которая снижает активность РААС. Это приводит к падению СКФ. Тубулярная транспортная способность снижается, и активность Na/K-АТФазы сначала уменьшается в проксимальных канальцах, а затем почти во всех сегментах нефрона [20]. Отме-

чается уменьшение реабсорбции натрия и бикарбоната, что приводит к нарушению кислотности мочи. Снижение тубулярной реабсорбционной способности приводит к невозможности поддерживать медуллярный гипертонос, который является основной движущей силой концентрирования мочи. Низкий медуллярный гипертонос при гипотиреозе приводит к нарушению способности почек концентрировать мочу. Гипотиреоз вызывает обратимое повышение чувствительности собирательных протоков к вазопрессину (антидиуретический гормон — АДГ). Это увеличивает реабсорбцию свободной воды, однако при гипотиреозе повышение задержки воды не в состоянии максимально супрессировать АДГ. Гипотиреоз приводит к низкому сердечному выбросу, который запускает каротидные барорецепторы, в результате чего увеличивается неосмотическая секреция АДГ. Гипонатриемия при гипотиреозе обусловлена снижением СКФ, реабсорбцией натрия и относительным увеличением АДГ. Гипонатриемия среди пациентов с гипотиреозом, которые имеют повышенный креатинин, встречается в два раза чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем креатинина в сыворотке. При гипотиреозе наблюдается обратимое снижение отношения почки/масса тела. При соответствующем лечении почечная масса поч-

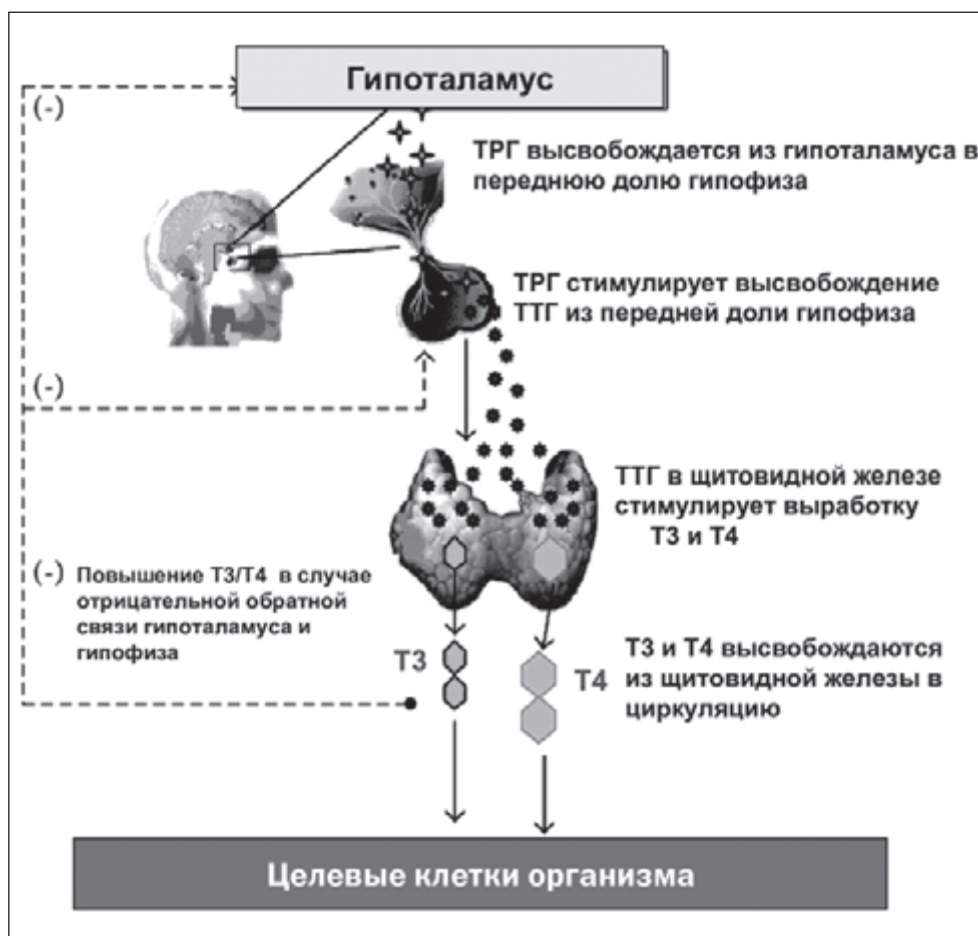


Рисунок 1. Регуляция осью гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа уровней гормонов T3 и T4

ти удваивается. Гипотиреоз приводит к обратимому повышению уровня креатинина в сыворотке крови вследствие снижения СКФ, а также возможной миопатии и рабдомиолиза. Наблюдается снижение уровня цистатина С из-за уменьшения его продуцирования, увеличение проницаемости клубочковых капилляров для белков с последующей протеинурией [21].

Гипертиреоз и функция почек

Гипертиреоз приводит к увеличению почечного кровотока и СКФ [22]. Это происходит на нескольких уровнях. Влияние преренальных факторов заключается в том, что гормоны ЩЖ увеличивают сердечный выброс за счет положительного хронотропного и инотропного эффектов, а

также снижения сосудистого сопротивления. Это косвенно способствует повышению почечного кровотока. Наблюдается увеличение эндотелиального продуцирования оксида азота (NO) синтазой оксида азота (NOS) в коре и мозговом слое почек [23]. Этот процесс сопровождается снижением почечного вазоконстриктора эндотелина [24]. Таким образом, увеличение внутривисцеральной вазодилатации и уменьшение вазоконстрикции приводят к повышению почечного кровотока. У пациентов с гипертиреозом СКФ увеличивается примерно на 18–25 %, что обусловлено не только увеличением почечного кровотока, но и активацией системы РААС. Гормоны ЩЖ стимулируют РААС несколькими способами. При гипертиреозе наблюдается повышенная β-адренергическая активность, сопровождаемая повышением плотности β-адренергических рецепторов в корковом слое почек, что приводит к стимуляции РААС [25]. Т3 повышает экспрессию гена ренина. Гормоны ЩЖ повышают уровень ренина в плазме, ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке. Кроме того, наблюдается увеличение синтеза ангиотензиногена в печени и плотности его рецепторов [26]. Все эти факторы повышают активность РААС. Эти процессы приводят к афферентной артериальной вазодилатации и эфферентной артериальной вазоконстрикции и, как следствие, к повышению фильтрационного давления. При гипертиреозе отмечается увеличение активности базолатеральной Na/K-АТФазы, апикального Na/H-обменника и Na/Pi-котранспортера. Активация этих транспортеров увеличивает проксимальную реабсорбцию натрия. При гипертиреозе отмечается одновременное увеличение канальцевой и почечной массы, а также реабсорбционной способности канальцев [27]. Активная реабсорбция хлоридов, наряду с транспортом через базолатеральный хлоридный канал, косвенно увеличивает реабсорбцию кальция, особенно в петле Генле. У пациентов с гипертиреозом креатинин сыворотки, как обратный маркер СКФ, значительно снижается не только из-за увеличения СКФ, но и из-за сокращения общей мышечной массы [28]. При гипертиреозе усиливается клеточный метаболизм, что приводит к повышению цистатина С, уровни которого плохо коррелируют с СКФ. Нейтрофильная желатиназа, связанная с липокалином (NGAL), являющаяся биомаркером сниженной функции почек, не изменяется при гипертиреозе. N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) повышается вследствие разрушения гломерулярной базальной мембраны и повреждения канальцев [29]. Наблюдается снижение способности к концентрированию мочи, вероятно, из-за увеличения почечного кровотока и осмотического диуреза, а не из-за нечувствительности к вазопрессину. Гипертиреоз связан с уменьшением общего количества воды в организме. При этом концентрация калия и натрия в сыворотке остается в норме.

Различные эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функцию почек представлены в табл. 1.

Клинические эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функциональные почечные тесты суммированы в табл. 2.

Заболевания почек, связанные с дисфункцией щитовидной железы

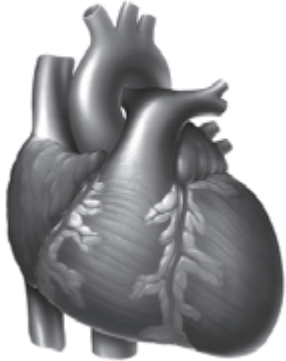

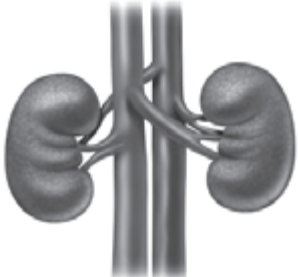


Различные заболевания почек могут быть связаны с нарушениями функции щитовидной железы.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) влияет на ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа и периферический обмен гормонов ЩЖ. У пациентов с ХБП самым распространенным заболеванием является субклинический гипотиреоз с низким Т3 [30]. Уровни ТТГ обычно нормальные, с измененным циркадным ритмом (зависит от биоактивности ТТГ). При уремии ответ рецептора гипофиза на действие тиреотропин-рилизинг-гормона снижается, что вызывает уменьшение высвобождения ТТГ, снижение клиренса и увеличение периода полураспада ТТГ. Аномальные компоненты сыворотки, обнаруживаемые при интоксикации продуктами обмена, могут изменить связывание Т3 и Т4 с белками. Нормальные или низкие уровни Т4 могут быть связаны с действием фермента монодейодиназы, который проявляет свою активность во внутреннем бензольном кольце вместо внешнего, что приводит к образованию реверсивного Т3 (rТ3). Однако у пациентов с ХБП уровни rТ3 являются нормальными, так как он перемещается из сосудистого русла во внутриклеточное пространство. Кратковременное повышение Т4 обычно наблюдается после гемодиализа. Этот эффект в основном обусловлен действием гепарина как антикоагулянта, который ингибирует связывание Т4 с белками и приводит к повышению Т4. Низкие уровни Т3 при ХБП могут быть также связаны с действием йодтирониндейодиназы (конвертирует Т4 в Т3). Это может проявляться при голодании, хроническом метаболическом ацидозе и белковой недостаточности. Эти факторы влияют на связывание белков с Т3. Низкие уровни Т3 при ХБП объясняются периферическим (вне щитовидной железы) преобразованием Т4 в Т3 из-за снижения клиренса воспалительных цитокинов, таких как TNF-альфа и IL-1 [31]. Эти цитокины ингибируют экспрессию 5'-дейодиназы и способствуют преобразованию Т4 в Т3 (рис. 2).

Низкие уровни свободного Т3 оказались независимыми предикторами смертности пациентов, находящихся на гемодиализе [32]. Сниженные уровни Т3 до пересадки почки связаны с посттрансплантационными рисками потери трансплантата, поэтому всем клиницистам рекомендуется проверять уровень Т3 до пересадки почки. Уремия влияет на функцию и размер щитовидной железы

Таблица 1. Различные эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функцию почек

Гипотиреоз		Гипертиреоз
↓ Частота сердечбиения		↑ Частота сердечбиения
↓ Сократимость сердца		↑ Сократимость сердца
↓ Сердечный выброс	↑ Сердечный выброс	
↑ Периферическое сопротивление сосудов		↓ Периферическое сопротивление сосудов
↓ Почечный кровоток		↑ Почечный кровоток
↓ β-адренергические рецепторы почек		↑ β-адренергические рецепторы почек
↓ Активность РААС		↑ Активность РААС
↓ Фильтрационное давление		↑ Фильтрационное давление
↓ СКФ		↑ СКФ
↓ Тубулогломерулярная обратная связь		↑ Тубулогломерулярная обратная связь
↓ Трубоччатая масса		↑ Трубоччатая масса
↓ Na/K-АТФаза		↑ Na/K-АТФаза
↓ Способность концентрировать мочу		↑ Способность концентрировать мочу
		

[33]. У пациентов с уремией наблюдается увеличение объема щитовидной железы по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Кроме того, рак щитовидной железы чаще встречается у пациентов с уреемией, чем в общей популяции [34] (рис. 3).

Острое повреждение почек

Острое повреждение почек (ОПП) связано с аномалиями в функционировании гормонов ЩЖ, аналогичных тем, которые обнаружены при синдроме эутиреоидной патологии (СЭП). В отличие от обычной формы СЭП у пациентов с ОПП уровни $rT3$ могут не повышаться [35]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови, связанное с гипотиреозом, может иметь отношение к пациентам с карциномой ЩЖ, при лечении которых левотироксином возможно накопление лекарственного препарата из-за его аккумуляции в организме, так

как элиминация осуществляется в основном через почки [36]. У пациентов с первичным [37, 38] или вторичным гипотиреозом [39, 40] к развитию ОПП приводит рабдомиолиз.

Гломерулярные заболевания почек

Заболевания ЩЖ (гипо- и гипертиреоз) могут быть связаны с различными формами гломерулонефрита [41]. Наиболее часто встречающейся формой является мембранозная гломерулопатия, связанная с нефротическим синдромом [42]. В исследованиях была отмечена связь между дисфункцией ЩЖ и IgA-нефропатией [43], мезангиокапиллярным или мембранопротрофиеративным гломерулонефритом [44], гломерулонефритом с минимальными изменениями [45]. В этот процесс могут быть вовлечены несколько механизмов. Протеинурия может способствовать развитию первичного гипотиреоза и иммунной активации ЩЖ или почек

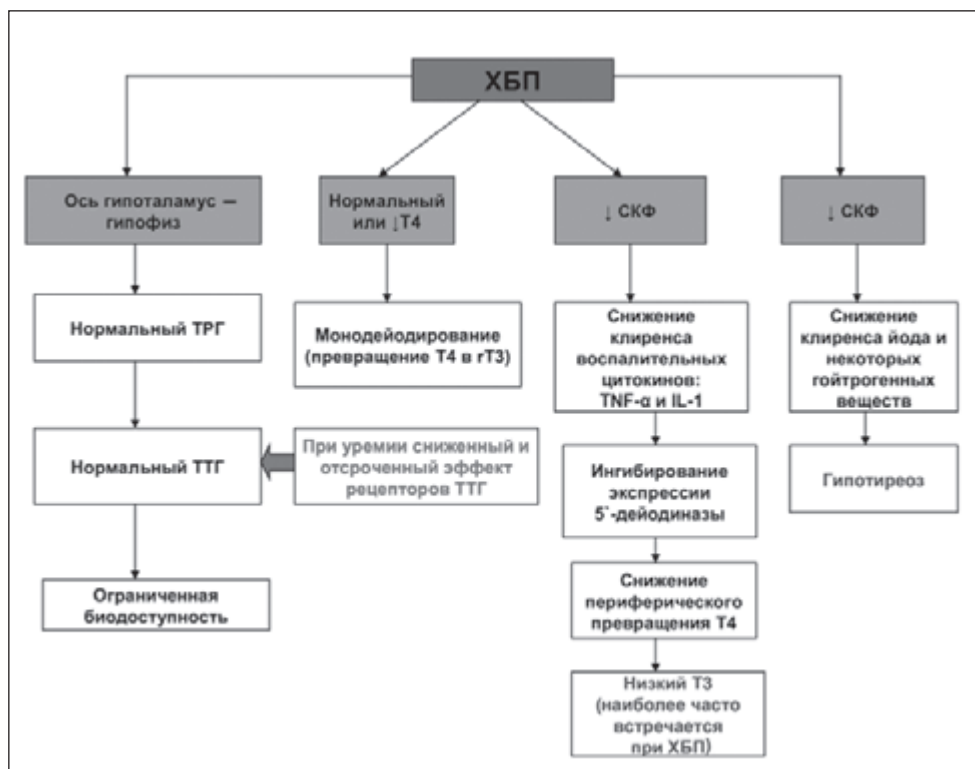


Рисунок 2. Связь хронической болезни почек (ХБП) с дисфункцией щитовидной железы

с формированием иммунокомплексов, которые часто встречаются у пациентов с заболеванием ЩЖ [46]. Отложение иммунокомплексов наблюдается в базальной мембране фолликулярного эпителия ЩЖ и гломерулах у пациентов с тиреоидитом Хашимото и мембранной гломерулопатией. Подтверждается связь заболевания почек и дисфункции ЩЖ, которая имеет аутоиммунное происхождение и связана с диабетом 1-го типа, наличием отложений иммуноглобулинов и тиреоглобулина в гломерулах у некоторых пациентов [47]. Гломерулярные заболевания в основном имеют аутоиммунный характер (например, волча-

Таблица 2. Клинические эффекты гипотиреоза и гипертиреоза на функциональные почечные тесты

Тест	Гипотиреоз	Гипертиреоз
Креатинин (сыворотка)	Увеличение	Снижение
Цистатин С (сыворотка)	Уменьшение	Увеличение
NGAL (моча)	Не изменяется	Не изменяется
Белок мочи (24 часа)	Увеличивается	Увеличивается
Выведение воды	Уменьшается	Увеличивается
Дисбаланс электролитов	Гипонатриемия	Нет

ночный нефрит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела) и связаны с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы.

Тубулярные заболевания почек

Тубулярное повреждение почек также связано с дисфункцией ЩЖ, хотя реже по сравнению с гломерулярными заболеваниями [48]. Сообщалось об отдельных случаях гипертиреоза, связанного с тубулоинтерстициальным нефритом и увеитом, который реагирует на лечение глюкокортикоидами [49]. В этих случаях это была не болезнь Грейвса, а, скорее, тиреоидит при отсутствии аутоиммунитета ЩЖ. Рифампицин может способствовать развитию тубулоинтерстициального нефрита и гипертиреоза [50].

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) обусловлен изменениями уровней тиреоидных гормонов в сыворотке. Потеря через мочу связывающих белков, таких как тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин и альбумин, приводит к снижению содержания Т4 в сыворотке (иногда общего Т3). Эти гормональные изменения ассоциированы со степенью протеинурии и уровнями сывороточного альбумина. У пациентов с низким резервом ЩЖ может развиться гипотиреоз. Первичный гипотиреоз связан с врожденным нефротическим синдромом [51]. При массивной протеинурии, которая стимулирует ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа, от-

мечается дефицит тиреоидных гормонов, что отражается на концентрации тиреотропного гормона в сыворотке. К факторам риска развития этого заболевания относятся недостаток питания и дефицит йода.

Диализ и трансплантация почки

Пациенты, находящиеся на гемодиализе из-за ХБП, имеют низкий уровень гормонов ЩЖ и повышенный уровень ТТГ. Гепарин ингибирует связывание Т4 с белком, увеличивая при этом фракцию свободного Т4 у пациентов с ХБП после диализа [52]. У пациентов с ХБП на гемодиализе существует компенсаторное влияние тиреоидных гормонов на транспорт в клетки, которое помогает поддерживать эутиреоидное состояние, несмотря на низкий уровень гормонов ЩЖ в сыворотке крови [53]. В связи с этим, несмотря на низкое содержание гормонов ЩЖ в сыворотке, не следует начинать их повышение без существенного увеличения ТТГ. Среди пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, наблюдается значительное увеличение гипотиреоза (особенно субклинического) и низких уровней Т3, а также потеря тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), Т4 и Т3. Несмотря на постоянную и существенную потерю белка, уровни ТСГ пребывают в норме, а потери Т4 и Т3 незначительны (соответственно 10 и 1 %) и легко компенсируются. Таким образом, пациентам на перитонеальном диализе нет необходимости восполнять гормоны ЩЖ.

Низкие уровни Т3 и Т4 восстанавливаются после трансплантации,

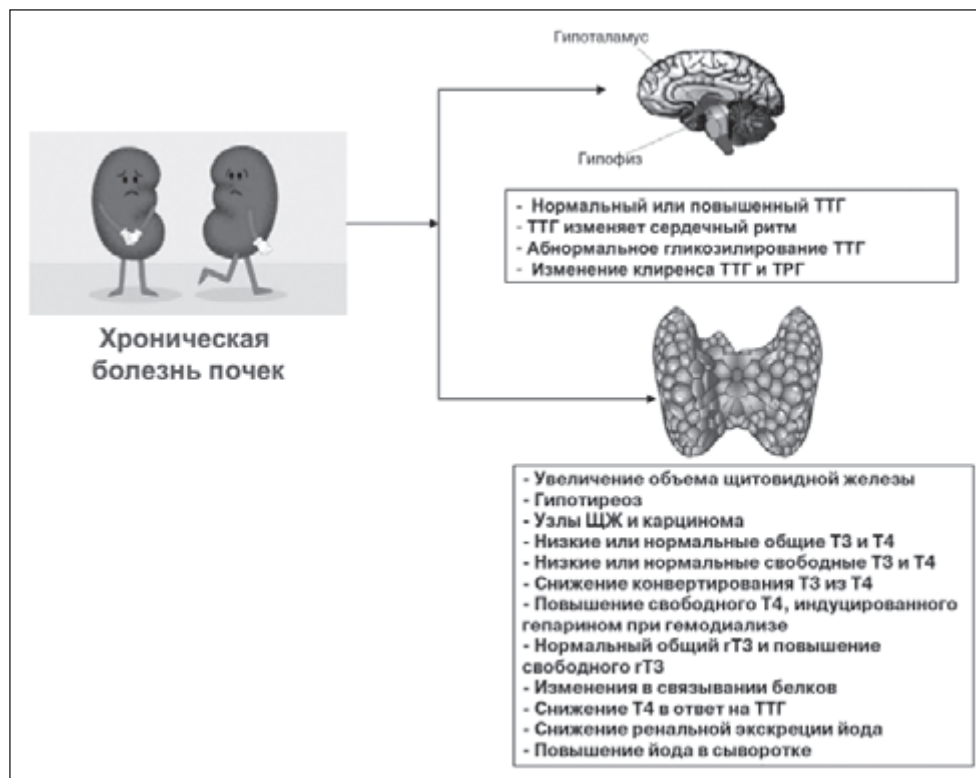


Рисунок 3. Эффекты хронической болезни почек на ось гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа

хотя и постепенно — в течение первых 3–4 месяцев. У пациентов после трансплантации почки в течение первых нескольких месяцев наблюдается снижение уровней Т4 [54]. В целом после трансплантации объем щитовидной железы и уровни свободного Т3 хорошо коррелируют с функцией трансплантата [55]. Низкие уровни Т3 перед трансплантацией связаны с будущим риском потери трансплантата [56].

Рак, щитовидная железа и почки

Пациенты, у которых в прошлом был рак щитовидной железы, имеют повышенный риск второго злока-

чественного новообразования, включая почечно-клеточный рак [57]. У пациентов с дифференцированной карциномой ЩЖ было зарегистрировано распространение опухолей в мочеполовой системе и почках [58]. Это может быть связано со специфическим лечением или генетической предрасположенностью. Так, лечение с использованием лучевой терапии опухоли Вильмса у детей можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития дифференцированного рака ЩЖ [59]. Вследствие высокой васкуляризации обоих органов нередко наблюдаются метастазы в почках при первичной опухоли ЩЖ и наоборот. Метастазы в почках были зарегистрированы у пациентов с папиллярным [60], фолликулярным [61] и анапластическим раком щитовидной железы [62]. У пациентов с раком ЩЖ метастазы в почках могут появиться спустя 7–30 лет от начала установления диагноза [63]. Присутствие почечно-клеточной карциномы с метастазами в ЩЖ указывает на плохой прогноз со средней выживаемостью около 5 лет 64 %. Этот тип метастазов появляется между 5 и 19 годами после нефрэктомии. Примерно 65 % случаев папиллярного рака ЩЖ у детей и подростков экспрессируют рецепторы для эритропоэтина. Опухоли с экспрессией этих рецепторов демонстрируют более благоприятные прогностические показатели, чем при их отсутствии [64]. Множественная эндокринная неоплазия типа 2А связана с дисплазией почек [65].

Лекарственные препараты при заболевании щитовидной железы и почек

Различные лекарственные препараты, используемые при заболеваниях щитовидной железы, могут оказывать неблагоприятное воздействие на почки и наоборот (табл. 3).

Гипотиреоз, вызванный тионамидами (метимазол, карбимазол и пропилтиоурацил), может при-

вести к повреждению почки. Тионамиды влияют на функцию почек путем различных иммунологических механизмов, которые приводят к развитию различных типов гломерулонефрита [66]. Литий оказывает неблагоприятное воздействие как на щитовидную железу, так и на почки, что приводит к развитию гипотиреоза и нефрогенного несахарного диабета. Литий ингибирует синтез и продуцирование гормонов щитовидной железы. Механизм действия лития состоит в снижении уровней аквапорина-2 и приводит к литийиндуцированной гиперкалиемии [67]. У пациентов после трансплантации почки, которые использовали алемтузумаб, наблюдалось развитие аутоиммунного заболевания ЩЖ [68]. Лечение леналидомидом, новым препаратом с иммуномодулирующим, антиангиогенным и противоопухолевым свойствами, было связано с транзиторным тиреотоксикозом у пациентов с почечно-клеточным раком [69]. Имеется также сообщение о двух случаях гипертиреоза, вызванного интерфероном-альфа у пациентов с почечно-клеточным раком [70]. Применение сунитиниба при лечении пациентов с почечно-клеточным раком может привести к дисфункции ЩЖ, в основном к гипотиреозу [71]. У этих пациентов периодически рекомендуется проводить мониторинг функции щитовидной железы. Некоторые авторы полагают, что состояние гиподисфункции ЩЖ может быть связано с лучшим прогнозом при определенных опухолях, поэтому левотироксин следует назначать с осторожностью пациентам с незначительно увеличенным ТТГ [72]. Некоторые лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное действие на почки и щитовидную железу. Например, амиодарон, богатый йодом антиаритмический препарат, может индуцировать как гипотиреоз, так и гипертиреоз [73], а также острое повреждение почек [74], а рифампицин — тубулоинтерстициальный нефрит и гипертиреоз [75].

Таблица 3. Лекарственные препараты, которые могут вызвать дисфункцию щитовидной железы и/или заболевание почек

Лекарственный препарат	Показания	Дисфункция щитовидной железы	Нарушение функции почек
Антитиреоидные лекарственные препараты (тионамиды)	Гипертиреоз	Гипотиреоз	Гломерулонефриты, васкулиты, люпус-нефрит
Литий	Биполярное аффективное расстройство, шизоаффективное расстройство	Гипотиреоз	Нефрогенный несахарный диабет, хроническая болезнь почек
Амиодарон	Аритмии	Гипо-/гипертиреоз	Острая почечная недостаточность
Рифампицин	Туберкулез	Гипертиреоз	Тубулоинтерстициальный нефрит
Алемтузумаб	Трансплантация почки	Аутоиммунный тиреоидит	
Леналидомид	Рак почки	Гипертиреоз	
Сунитиниб	Рак почки	Гипо-/гипертиреоз	

Функция щитовидной железы, заболеваемость и смертность при повреждении почек

Существует связь между уровнями Т3 в сыворотке крови, различными маркерами воспаления и активацией эндотелия у пациентов с ХБП. У этих пациентов наблюдается связь между низкими значениями Т3 и маркерами воспаления (повышенные уровни высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6 и молекулы сосудистой адгезии 1). Чем ниже концентрация Т3, тем выше степень воспаления. Поэтому низкий Т3 связан с плохой выживаемостью. Некоторые авторы рекомендуют определять уровни Т3 для оценки связи между дисфункцией ЩЖ и риском смертности в этой популяции. Недоедание может снизить уровень Т3 в сыворотке. Фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-1 ингибируют экспрессию 5'-дейодиназы (тип 1), фермента, участвующего в преобразовании Т4 в Т3 в периферических тканях, что объясняет хроническое воспаление и повреждение сосудов при ХБП и влияет на нормальный синтез Т3 из Т4 [76].

Выводы

Установлена связь между дисфункцией щитовидной железы и заболеванием почек. Для ХБП характерно повышение уровня ТТГ, однако это не всегда означает гипотиреоз. Использование лекарственных препаратов при ХБП (гемодиализ, перитонеальный диализ) и трансплантации почки может оказывать сильное влияние на функцию ЩЖ. Трансплантация почки сопровождается специфическими изменениями в физиологии ЩЖ. Препараты, применяемые при дисфункции ЩЖ, могут привести к повреждению почек. Важную роль играет низкий Т3, который связан с воспалением, эндотелиальной дисфункцией и плохой выживаемостью у пациентов с ХБП. Связь между уровнями Т3 и смертностью была доказана у уремических пациентов. Детальное знание этих взаимодействий важно как нефрологам, так и эндокринологам для оптимальной диагностики и ведения пациентов. Дальнейшие исследования в этой области могут дать новое понимание биологического значения изменения гормонов ЩЖ у пациентов с заболеванием почек.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Feinstejn E.I., Kaptein E.M., Nicoloff J.T., Massry S.G. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function // *American Journal of Nephrology*. 1982; 2: 70-76. doi: org/10.1159/000166587.
2. Kaptein E.M. Thyroid function in renal failure // *Contributions to Nephrology*. 1986; 50: 64-72.
3. Fonseca T.L., Correa-Medina M., Campos M.P. et al. Co-ordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression // *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 1492-1500. doi: 10.1172/IC161231.
4. Gereben B., Zavacki A.M., Ribich S. et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr. Rev.* 2008; 29: 898-938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
5. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B. et al. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases // *Endocr. Rev.* 2002; 23: 38-89. doi: 10.1210/edrv.23.1.0455.
6. Braunlich H. Thyroid hormones influencing renal electrolyte excretion in saline loaded rats of different ages // *Physiologia Bohemoslovaca*. 1984; 33: 303-308.
7. Gattineni J., Sas D., Dagan A., Dwarakanath V., Baum M.G. Effect of thyroid hormone on the postnatal renal expression of NHE8 // *American Journal of Physiology. Renal. Physiology*. 2008; 294: F198-F204. doi: 10.1152/ajprenal.00332.2007.
8. Katyare S.S., Modi H.R., Patel S.P., Patel M.A. Thyroid hormone-induced alterations in membrane structure-function relationships: studies on kinetic properties of rat kidney microsomal Na(C),K (C)-ATPase and lipid/phospholipid profiles // *Journal of Membrane Biology*. 2007; 219: 71-81. doi: 10.1007/s00232-007-9063-7.
9. Capasso G., De Tommaso G., Pica A., Anastasio P., Capasso J., Kinne R., De Santo N.G. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions // *Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1999; 25: 56-64. doi: 10.1159/000057421.
10. Iglesias P., Bajo M.A., Selgas R., Diez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2016. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7.
11. Crowley W.F. Jr, Ridgway E.C., Bough E.W., Francis G.S., Daniels G.H., Kourides I.A. et al. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement // *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1-6. doi: 10.1056/NEJM197701062960101.
12. Diekman M.J., Harms M.P., Endert E., Wieling W., Wiersinga W.M. Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients // *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144: 339-46.
13. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 501-9. doi: 10.1056/NEJM200102153440707.
14. Schmid C., Brandle M., Zwimpfer C., Zapf J., Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor // *Clin. Chem.* 2004; 50: 228-31.
15. Bradley S.E., Coelho J.B., Sealey J.E., Edwards K.D., Stephan F. Changes in glomerulotubular dimensions, single nephron glomerular filtration rates and the renin-angiotensin system in hypothyroid rats // *Life Sci.* 1982; 30: 633-9.
16. Montenegro J., Gonzalez O., Saracho R., Aguirre R., Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 195-8.
17. Vargas F., Moreno J.M., Rodriguez-Gomez I., Wangenstein R., Osuna A., Alvarez-Guerra M. et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders // *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154: 197-212. doi: 10.1530/eje.1.02.093.

18. Van Hoek, I., Daminet, S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009; 3: 205-215. doi: 10.1016/j.ygcen.2008.12.008.
19. Zimmerman R.S., Ryan J., Edwards B.S., Klee G., Zimmerman D., Scott N. et al. Cardiorenal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs // *Am. J. Physiol.* 1988; 255: R61-6.
20. Garg L.C., Tisher C.C. Effects of thyroid hormone on Na-K-adenosine triphosphatase activity along the rat nephron // *J. Lab. Clin. Med.* 1985; 106: 568-72.
21. Suher M., Koc E., Ata N., Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function // *Ren. Fail.* 2005; 27: 739-42.
22. Den Hollander J.G., Wulkan R.W., Mantel M.J., Berg-hout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function // *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2005; 62: 423-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x.
23. Quesada A., Sainz J., Wangenstein R., Rodriguez-Gomez I., Vargas F., Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats // *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 117-22.
24. Singh G., Sharma A.C., Thompson E.B., Gulati A. Renal endothelin mechanism in altered thyroid states // *Life Sci.* 1994; 54: 1901-8.
25. Haro J.M., Sabio J.M., Vargas F. Renal beta-adrenoceptors in thyroxine-treated rats // *J. Endocrinol. Invest.* 1992; 15: 605-8.
26. Asmah B.J., Wan Nazaimoon W.M., Norazmi K., Tan T.T., Khalid B.A. Plasma renin and aldosterone in thyroid diseases // *Horm. Metab. Res.* 1997; 29: 580-3. doi: 10.1055/s-2007-979105.
27. Kobori H., Ichihara A., Miyashita Y., Hayashi M., Saruta T. Mechanism of hyperthyroidism-induced renal hypertrophy in rats // *J. Endocrinol.* 1998; 159: 9-14.
28. Manetti L., Pardini E., Genovesi M., Campomori A., Grasso L., Morselli L.L. et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations // *J. Endocrinol. Invest.* 2005; 28: 346-9.
29. Nakamura S., Ishiyama M., Kosaka J., Mutoh J., Umemura N., Harase C. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in patients with Graves' disease, subacute thyroiditis, and silent thyroiditis: A longitudinal study // *Endocrinol. Jpn.* 1991; 38: 303-8.
30. Basu G., Mohapatra A. Interaction between thyroid disorders and kidney disease // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012 Mar-Apr; 16(2): 204-213. doi: 10.4103/2230-8210.93737.
31. Lim V.S., Fang V.S., Katz F.I., Refetoff S. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and Triiodothyronine // *Journal of Clinical Investigation.* 1977; Vol. 60, № 3: 522-534. doi: 10.1172/JCI108804.
32. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Cutrupi S., Pizzini P. Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease // *Kidney International.* 2006; Vol. 70, № 3: 523-528. doi: org/10.1038/sj.ki.5001566.
33. Hegedus L., Andersen J.R., Poulsen L.R., Perrild H., Holm B., Gundtoft E., Hansen J.M. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure // *Nephron.* 1985; 40: 171-174. doi: 10.1159/000183455.
34. Miki H., Oshimo K., Inoue H., Kawano M., Morimoto T., Monden Y., Yamamoto Y., Kita S. Thyroid carcinoma in patients with secondary hyperparathyroidism // *Journal of Surgical Oncology.* 1992; 49: 168-171.
35. Kaptein E.M., Levitan D., Feinstein E.I., Nicoloff J.T., Massry S.G. Alterations of thyroid hormone indices in acute renal failure and in acute critical illness with and without acute renal failure // *American Journal of Nephrology.* 1981; 1: 138-143. doi: 10.1159/000166531.
36. Bernet V.J. Reversible renal insufficiency attributable to thyroid hormone withdrawal in a patient with type 2 diabetes mellitus // *Endocrine Practice.* 2004; 10: 339-344. doi: org/10.4158/EP.10.4.339.
37. Kursat S., Alici T., Colak H.B. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism // *Clinical Nephrology.* 2005; 64: 391-393.
38. Birewar S., Oppenheimer M., Zawada E.T. Jr. Hypothyroid acute renal failure // *South Dakota Journal of Medicine.* 2004; 57: 109-110.
39. Kar P.M., Hirani A., Allen M.J. Acute renal failure in a hypothyroid patient with rhabdomyolysis // *Clinical Nephrology.* 2003; 60: 428-429.
40. Sekine N., Yamamoto M., Michikawa M., Enomoto T., Hayashi M., Ozawa E., Kobayashi T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism // *Internal. Medicine.* 1993; 32: 269-271.
41. Gurkan S., Dikman S., Saland M.J. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis // *Pediatric. Nephrology.* 2009; 24: 193-197. doi: 10.1007/s00467-007-0668-y.
42. Weetman A.P., Pinching A.J., Pussel B.A., Evans D.J., Sweny P., Rees A.J. Membranous glomerulonephritis and autoimmune thyroid disease // *Clinical Nephrology.* 1981; 15: 50-51.
43. Ikeda K., Maruyama Y., Yokoyama M., Kato N., Yamamoto H., Kaguchi Y., Nakayama M., Shimada T., Tojo K., Kawamura T., Hosoya T. Association of Graves' disease with Evans' syndrome in a patient with IgA nephropathy // *Internal. Medicine.* 2001; 40: 1004-1010.
44. Dizdar O., Kahraman S., Genctoy G., Ertoy D., Arici M., Altun B., Yasavul U., Turgan C. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis // *Nephrology. Dialysis. Transplantation.* 2004; 19: 988-989.
45. Kagiya S., Tsuruta H., Tominaga M., Morishita K., Doi Y., Onoyama K. Minimal-change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with aged onset insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis // *American Journal of Nephrology.* 1999; 19: 369-372. doi: org/10.1159/000013479.
46. Brohee D., Delespesse G., Debisschop M.J., Bonnyns M. Circulating immune complexes in various thyroid diseases // *Clinical and Experimental Immunology.* 1979; 36: 379-383.
47. Calder E.A., Penhale W.J., Barnes E.W., Irvine W.J. Evidence for circulating immune complexes in thyroid disease // *BMJ.* 1974; 6: 30-31.
48. Ebihara I., Hirayama K., Usui J., Seki M., Higuchi F., Oteki T., Kobayashi M., Yamagata K. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome associated with hyperthyroidism // *Clinical*

- and *Experimental Nephrology*. 2006; 10: 216-221. doi: 10.1007/s10157-006-0423-x.
49. Hudde T., Heinz C., Neudorf U., Hoef S., Heiligenhaus A., Steuhl K.P. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU syndrome) — comorbidity and complications in four patients // *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2007; 219: 528-532.
50. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy // *Advances in Therapy*. 2005; 22: 241-243.
51. Matto T. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome // *Pediatric Nephrology*. 1994; 8: 657-659.
52. Silverberg D.S., Ulan R.A., Fawcett D.M., Dossetor J.B., Grace M., Bettcher K. Effects of chronic hemodialysis on thyroid function in chronic renal failure // *Can. Med. Assoc. J*. 1973; 109: 282-6.
53. Rodrigues M.C., Santos G.M., da Silva C.A., Baxter J.D., Webb P., Lomri N. et al. Thyroid hormone transport is disturbed in erythrocytes from patients with chronic renal failure on hemodialysis // *Ren. Fail*. 2004; 26: 461-6.
54. Junik R., Włodarczyk Z., Masztalerz M., Odrowaz-Sypniewska G., Jendryczka E., Manitus J. Function, structure, and volume of thyroid gland following allogenic kidney transplantation // *Transplant. Proc*. 2003; 35: 2224-6.
55. Rotondi M., Netti G.S., Rosati A., Mazzinghi B., Magri F., Ronconi E. et al. Pretransplant serum FT3 levels in kidney graft recipients are useful for identifying patients with higher risk for graft failure // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; 68: 220-5.
56. Acker C.G., Flick R., Shapiro R., Scantlebury V.P., Jordan M.L., Vivas C. et al. Thyroid hormone in the treatment of post-transplant acute tubular necrosis (ATN) // *Am. J. Transplant*. 2002; 2: 57-61.
57. Subramanian S., Goldstein D.P., Parlea L., Thabane L., Ezzat S., Ibrahim-Zada I., Straus S., Brierley J.D., Tsang R.W., Gafni A., Rotstein L., Sawka A.M. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis // *Thyroid*. 2007; 17: 1277-1288. doi: 10.1089/thv.2007.0171.
58. Berthe E., Henry-Amar M., Michels J.J., Rame J.P., Berthet P., Babin E., Icard P., Samama G., Galateau-Salle F., Mahoudeau J., Bardet S. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004; 31: 685-691. doi: 10.1007/s00259-003-1448-y.
59. Vezzadini C., Cremonini N., Sforza A., Presutti L., Chiarini V. Treated Wilms' tumor in childhood as potential risk factor for second thyroid cancer // *Panminerva Medica*. 2002; 44: 6 275-277.
60. Liou MJ, Lin JD, Chung MH, Liao CT & Hsueh C. Renal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma // *Acta Oto-Laryngologica*. 2005; 125: 125 438-442. doi: 10.1080/00016480410022822.
61. Kumar A., Nadig M., Patra V., Srivastava D.N., Verma K., Bal C.S. Adrenal and renal metastases from follicular thyroid cancer // *British Journal of Radiology*. 2005; 78: 1038-1041. doi: 10.1259/bjr/24024066.
62. Oktay M.H., Smolkin M.B., Williams M., Cajigas A. Metastatic anaplastic carcinoma of the thyroid mimicking squamous cell carcinoma: report of a case of a challenging cytologic diagnosis // *Acta Cytologica*. 2006; 50: 201-204. doi: 10.1159/000325932.
63. Insabato L., Di V.D., De R.G., Prezioso D., Corcione F., Terracciano L.M. Renal metastasis from thyroid carcinoma 35 years after detection of the primary tumor // *Tumori*. 2003; 89: 99-101.
64. Eccles T.G., Patel A., Verma A., Nicholson D., Lukes Y., Tuttle R.M., Francis G.L. Erythropoietin and the erythropoietin receptor are expressed by papillary thyroid carcinoma from children and adolescents. Expression of erythropoietin receptor might be a favorable prognostic indicator // *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2003; 33: 411-422.
65. McIntyre E., Bond P., Douglas F., Lennard T., Peaston R., Perros P. Multiple endocrine neoplasia type 2A: an unusual clinical presentation and association with renal dysplasia // *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2003; 141: 157-159.
66. Calanas-Continente A., Espinosa M., Manzano-Garcia G., Santamaría R., Lopez-Rubio F., Aljama P. Necrotizing glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage associated with carbimazole therapy // *Thyroid*. 2005; 15: 286-288. doi: 10.1089/thv.2005.15.286.
67. Bendz H., Aurell M. Adverse effects of lithium treatment and safety routines // *Lakartidningen*. 2004; 101: 1902-1906.
68. Kirk A.D., Hale D.A., Swanson S.J., Mannon R.B. Autoimmune thyroid disease after renal transplantation using depletion induction with alemtuzumab // *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 1084-1085. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01258.x.
69. Stein E.M., Rivera C. Transient thyroiditis after treatment with lenalidomide in a patient with metastatic renal cell carcinoma // *Thyroid*. 2007; 17: 681-683. doi.org/10.1089/thy.2006.0294.
70. Umemoto S., Izumi K., Kanno H. Two cases of hyperthyroidism induced by interferon-alpha therapy for renal cell carcinoma // *Hinyokika Kyo*. 2007; 53: 225-229.
71. Rini B.I., Tamaskar I., Shaheen P., Salas R., Garcia J., Wood L., Reddy S., Dreicer R., Bukowski R.M. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99: 81-83. doi: 10.1093/jnci/djk008.
72. Garfield D.H., Herbergs A., Davis P.J. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib // *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99: 975-976. doi: org/10.1093/jnci/djm008.
73. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L.E. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocrine Reviews*. 2001; 22: 240-254. doi: 10.1210/edrv.22.2.0427.
74. Morales A.I., Barata J.D., Bruges M., Arévalo M.A., González de Buitrago J.M., Palma P., Branco P., Pérez-Barriocanal F. Acute renal toxic effect of amiodarone in rats // *Pharmacology & Toxicology*. 2003; 92: 39-42. doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920107.x.
75. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy // *Advances in Therapy*. 2005; 22: 241-243.
76. Zoccali C., Tripepi G., Cutrupi S., Pizzini P., Mallamaci F. Low triiodothyronine: a new facet of inflammation in end-stage renal disease // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16: 2789-2795. doi: 10.1681/ASN.2005040356.

Получено 17.12.2018 ■

Мельник О.О.

Медична компанія «Empirica», м. Київ, Україна

Дисфункція щитоподібної залози і захворювання нирок

Резюме. Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) необхідні для нормального функціонування нирок, що, у свою чергу, є не тільки органом для метаболізму і виведення гормонів ЩЗ, але й мішенню для дії деяких тиреоїдних гормонів. Гіпотиреоз і гіпертиреоз пов'язані з клінічно значущими змінами в діяльності нирок. Гіпотиреоз супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіпонатріемією та зміною здатності нирок до виведення води із організму. Підвищені рівні гормонів ЩЗ призводять до збільшення ШКФ і ниркового кровотоку.

Ниркова недостатність впливає на функцію ЩЗ. Хронічна хвороба нирок супроводжується помітними ефектами на осі гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза. Є зв'язок між раком ЩЗ і пухлинами нирок. Дані останніх досліджень показують, що гормони ЩЗ, особливо Т3, можна розглядати як маркер виживання у пацієнтів із захворюванням нирок.

Ключові слова: дисфункція щитоподібної залози; гіпотиреоз; гіпертиреоз; хронічна хвороба нирок; пошкодження нирок

O.O. Melnik

Medical company "Empirica", Kyiv, Ukraine

Thyroid dysfunction and kidney diseases

Abstract. Thyroid hormones provide normal functioning of the kidneys, which in turn are not only an organ for the metabolism and excretion of thyroid hormones but also serve as targets for the action of certain thyroid hormones. Hypothyroidism and hyperthyroidism are associated with clinically significant changes in the activity of the kidneys. Hypothyroidism is accompanied by a decrease in glomerular filtration rate (GFR), hyponatremia and a change in the ability to excrete water from the body through the kidney. Elevated levels of thyroid hor-

mones lead to an increase in GFR and renal blood flow. Renal failure affects thyroid function. Chronic kidney disease is accompanied by noticeable effects on the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. There is a link between thyroid cancer and kidney tumors. Recent studies show that thyroid hormones, especially T3, can be considered as a marker of survival in patients with kidney disease.

Keywords: thyroid dysfunction; hypothyroidism; hyperthyroidism; chronic kidney disease; kidney failure

Пам'ятка пацієнту

Стоматологічна допомога людям
з хронічною хворобою нирок

Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають певні особливості, серед яких висока частота підвищеного артеріального тиску (АТ) (ризик серцево-судинних подій набагато вищі, ніж у популяції), анемії, порушення кістково-мінерального обміну, мальнутриції (недостатнього харчування). Половина пацієнтів із ХХН мають цукровий діабет, а пацієнти з пересаженою ниркою пожиттєво отримують імунодепресанти. Запальний процес ротової порожнини (гінгівіт, стоматит, карієс) і кісткової тканини (пародонтит, руйнування альвеолярної кістки, облітерація пульпової камери зубів, апікальні кісти) є хронічним або рецидивуючим процесом, що викликає інтоксикацію та негативно впливає на функціональний стан нирок. Тому регулярне відвідування стоматолога є бажаною опцією для тих, хто страждає від ХХН.

Нижче наведені рекомендації, яких слід дотримуватись при лікуванні та спостереженні за пацієнтами з ХХН у лікаря-стоматолога.

1. Людям із ХХН рекомендований профілактичний огляд у стоматолога з метою виявлення захворювань та лікування 2–3 рази на рік (щонайменше двічі на рік).

2. Планове стоматологічне лікування людей з діалізною ХХН має проводитися не раніше чотирьох місяців від початку діалізного лікування.

3. Планове лікування загострень захворювань тканин пародонта, при необхідності, повинне проводитися із використанням нефротоксичних антибіотиків (макроліди, цефалоспорини, полусинтетичні захищені пеніциліни).

4. Доцільне використання нефротоксичних анестезіологічних розчинів для місцевої анестезії. При проведенні стоматологічних втручань доза анестетика може бути зменшена у зв'язку зі зниженням щільності кісткової тканини і кращим проникненням препарату до безпосереднього місця впливу.

5. Важливим є обмеження застосування нестероїдних протизапальних препаратів, серед них компромісними при ХХН є німесулід, парацетамол.

6. Усім пацієнтам необхідно проводити професійну гігієну. Для зниження гіперчутливості слід застосовувати десенситайзери і рекомендувати використовувати зубні пасту з низькими абразивними властивостями. Важливим є навчання гігієнічному догляду за ротовою порожниною, особливо у людей із трансплантованою ниркою.

7. Ступінь тяжкості запальних процесів в пародонті у пацієнтів із ХХН зростає зі зменшенням щільності кісткової тканини і зниженням рівня гігієни порожнини рота. Збільшення рівня креатиніну сприяє розви-

тку дистрофічних процесів у пародонті. Слід ретельно контролювати рівень креатиніну та сечовини.

8. У разі необхідності проведення хірургічного втручання необхідно визначення креатиніну крові для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (розрахунок за рівнем креатиніну доступний тут: <https://play.google.com/store/apps/details?id=yourGFR.starter>) і вмісту паратгормона для оцінки можливості реналяції кістки.

9. Перед оперативним втручанням людині з ХХН необхідно забезпечити нормо-/гіпергідратацію, тобто не обмежувати вживання рідини.

10. При проведенні лікувальних процедур слід перевірити рівень АТ, впевнитись, що своєчасно прийняті ліки для підтримки нормального АТ.

11. Доцільним є проінформувати лікаря-стоматолога про терапію, що планово приймає людина з ХХН, певні препарати (антикоагулянти, вітамін D, імуносупресанти тощо) можуть впливати на результати стоматологічних втручань.

12. Слід пам'ятати, що серед пацієнтів із ХХН, які отримують діаліз, невелика частка тих, які інфіковані вірусами гепатиту В і С, що потребує дотримання заходів безпеки.

13. Людям із ХХН слід провести вакцинацію проти гепатиту В.

Таким чином, пацієнти з наявною ХХН, а це від 10 до 30 % усіх відвідувачів стоматологічної служби, мають особливості у формуванні клінічного ефекту та результату терапії внаслідок обмеженої функції нирок. Більше того, ряд маніпуляцій (введення анестетиків, призначення антибіотиків, вибір гігієнічних засобів і препаратів для прискорення отримання ефекту) потребують індивідуального підходу. Разом із тим регулярні відвідування стоматолога та планове лікування хронічних процесів сприяють гальмуванню втрати ниркових функцій і збільшенню тривалості життя таких пацієнтів.

Наявні захворювання порожнини рота є джерелом інфекції і відіграють істотну роль в захворюваності і смертності при хронічній нирковій недостатності. Стоматологи повинні звертати увагу на поганий стан порожнини рота даної категорії пацієнтів, необхідно посилити щоденний догляд за їх зубами та яснами. Дантисти і нефрологи повинні працювати у кооперації, щоб люди з ХХН розуміли необхідність регулярного спостереження у стоматолога і отримували регулярну стоматологічну допомогу.

Підготовлено:
проф. Д. Іванов, проф. Т. Волосовець ■



Програма курсу лікування ХХН в умовах обмежених ресурсів

<https://www.worldkidneyday.org/event/ckd-treatment-in-low-resource-settings/>

12.04.2019. 1-й день. Як реалізувати в Україні слоган WKD 2019 «Здоров'я нирок для всіх в усьому світі»

Місце проведення: конференц-зал, м. Ірпінь, вул. Варшавська, 116, Україна, 08200

9:00. Церемонія відкриття

Координатор ISN: проф. Л. Ростанг (Тулуза, Франція)

Місцевий координатор: академік НАМН України Л. Пиріг (Київ, Україна)

1-й блок (9:00–12:00). Аналіз доказових даних для ХХН: сучасний підхід

9:15–10:15. Проф. Д. Іванов, доц. С. Кушніренко. Як впровадити WKD 2019 «Здоров'я нирок для всіх в усьому світі» в Україні. Нові методи НЗТ

10:15–11:15. Доц. К. Комісаров. IgA-нефропатія: сучасний підхід. Гістопатологічні особливості IgA-нефропатії з позиції нефролога (Білорусь)

11:15–11:45. Дискусія, міжнародна веб-комунікація

11:45–12:15. Кава-брейк

2-й блок (12:15–14:15). Аналіз локальних протоколів та патоморфологічна основа

Координатор ISN: доц. К. Комісаров (Мінськ, Білорусь)

Місцевий координатор: проф. О. Дядик (Київ, Україна)

12:15–13:00. Проф. Д. Іванов. Довгострокова ренопротекція з використанням інгібіторів РААС та SGLT2

13:00–13:45. Проф. Ф. Магні (Università di Milano Bicocca), проф. А. Дядик (Україна), к.м.н. М. Іванова (Італія, Україна). Протеоміка и патоморфологический подход

13:45–14:00. Дискусія

14:00–14:30. Кава-брейк

3-й блок (14:30–16:30). Як лікувати ХХН в умовах обмежених ресурсів?

Координатор ISN: проф. Д. Іванов (Київ, Україна)

Місцевий координатор: проф. Л. Хоміон (Київ, Україна)

14:30–15:30. Доц. К.К. Комісаров. ХХН і фізична активність

15:30–16:30. Проф. Л. Ростанг. Трансплантація в країнах з низьким рівнем доходів

16:30–17:00. Дискусія

17:00–17:30. Коментарі дня ■

Course program CKD treatment in low resource settings

<https://www.worldkidneyday.org/event/ckd-treatment-in-low-resource-settings/>

12.04.2019. 1st day. How to implement WKD 2019 theme „Kidney Health for Everyone Everywhere“

Location: Conference hall, Irpen, Varshavskaya st., 116, Ukraine, 08200

9:00. Opening Ceremony

ISN coordinator: Prof. L. Rostaing (Toulouse, France)

Local coordinator: Prof. L. Pyrig (Kiev, Ukraine)

1st block (9:00–12:00). Evidence based guideline analysis for CKD: modern approach

9:15–10:15. Prof. D. Ivanov, Ass. Prof. S. Kushnirenko. How to implement WKD 2019 „Kidney Health for Everyone Everywhere“ in Ukraine. New RRT modalities

10:15–11:15. Ass. Prof. K. Komissarov. IgA nephropathy: modern approach. Histopathological particularities of IgA nephropathy from nephrologist (Belorussia)

11:15–11:45. Teaching points, international web-communication

11:45–12:15. Coffee-break

2nd block (12:15–14:15). Local protocols analysis and pathomorphology background

ISN coordinator: Prof. D. Ivanov (Kiev, Ukraine, Italy)

Local coordinator: Prof. A. Dyadyk

12:15–13:00. Prof. D. Ivanov. Long term renoprotection with RAASi and SGLT2i

13:00–13:45. Prof. F. Magni (Università di Milano Bicocca), Prof. A. Dyadyk (Ukraine), Dr M. Ivanova (Italy, Ukraine). Proteomics in clinical and pathomorphological approach

13:45–14:00. Teaching points

14:00–14:30. Coffee-break

3rd block (14:30–16:30). How to treat CKD in low resource settings?

ISN coordinator: Ass. Prof. D. Ivanov (Kiev, Ukraine)

Local coordinator: Prof. L. Homion

14:30–15:30. Ass. Prof. K. Komissarov. CKD and managing physical activity

15:30–16:30. Prof. L. Rostaing. Transplantation in counties with low income

16:30–17:00. Teaching points

17:00–17:30. Final day comments

13.04.2019. 2nd day. Low resource settings. How to manage CKD

Location: Nephrology and RRT Dep

ISN coordinator: Ass. Prof. D. Ivanov (Kiev, Ukraine)

Local coordinator: Ass. Prof. T. Bevzenko

Improving local experience on the subject

9:00–10:30. Prof. L. Rostaing. How to expand kidney donor pool in Ukraine?

10:30–11:30. I.I. Kuchma. Local experience and modern management of RRT in central region

11:30–12:00. Teaching points

12:00–12:30. Coffee-break

12:30–14:30. Medical network: how to get better solution

Round table Prof. O. Mintser, Ukraine; auditorium consultation

12:30–13:30. Prof. D. Ivanov. New era dialysis: extended hemodialysis on HDX

13:30–14:30. Prof. O. Korg (Charkiv, Ukraine). Local experience and national approach for management CKD

14:30–15:00. Coffee-break

15:00–17:00. Analysis of the experience presented and formation of recommendations for management CKD in low resource settings

15:00–16:30. Ass. Prof. Stella Kushnirenko (Kiev, Ukraine). Is Ukraine unique in resource settings? International experience

16:30–17:00. Prof. D. Ivanov. What can be learned: a summary

17:00–17:30. Final comments ■

Х ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

17–19 квітня 2019 року відбудеться довгоочікувана подія у сфері охорони здоров'я України — Х ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Відтепер зустрічаємося в Міжнародному виставковому центрі на Броварському проспекті, 15!

Щороку Форум стає місцем зустрічі фахівців, діяльність яких пов'язана з медициною. Це вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, головні лікарі та їх заступники, розробники нових технологій і ІТ-програм, виробники й постачальники обладнання для медичних закладів і лабораторій, медичних товарів і фармацевтичних продуктів.

Якими досягненнями пишається світова й українська медицина? Які нововведення чекають на лікарів і пацієнтів? Чи змінилися підходи до лікування поширених хвороб? Відповіді на ці та інші питання можна отримати в рамках Форуму. З-поміж подібних тематичних заходів його вирізняють надзвичайно насичена наукова програма і масштабні спеціалізовані виставки. Міжнародний медичний форум — це можливість не лише почути про новинки, а й побачити їх на власні очі, протестувати й ознайомитися з особливостями практичного застосування.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше ніж **100 000 фахівців** з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад **700 конференцій**, симпозиумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше **5000 поважних спікерів**.

Організують Міжнародний медичний форум Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер: Medical Professional Events.

Партнери-учасники: INMED Ukraine, Amed, «УМТ +», «Мед Ексім», «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ», «Біомед», «Експерт», «УКР ДІАГНОСТИКА», RH, «Вектор-Бест-Україна», «Виола Медтехніка», Protech Solution Ukraine, «Медіком Україна», «Здрово» та інші.

Перелік учасників за всі роки проведення Форуму надзвичайно великий. Це такі компанії, як: «ЗМ Україна»; Balton; Bio-Rad; CHISON MEDICAL IMAGING; DX-SYSTEMI; Integrated Medical Group; GUANGZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS; Labco; Medonica; SonoScape; Winnicare Polska; «Абботт Лабораторізі С.А.»; «ABIC — МЕД»; «Агат-Мед»; «Альфа СПА»; «Ампрі Україна»; «АФС Медичтехнік»; «Біо Тест Мед»; «БІОЛАЙН Україна»; «БМТ УА»; «Вега Медика»; «ВКФ-Медтехніка»; «ВОЛЕС»; «Гемопласт»; «Гранум»; «Дана МС», «Дент Ленд»; «Дентаум»; «Діамед»; «Діапроф-Мед»; «ЕксімКаргоТрейд»; «Ерба Лахема»; «Зерінг ГмбХ»; «ІМЕСК»; «ІН МЕДІКАЛ»; «Індар»; «ІНМЕД Україна»; «Інтермедика»; «Інтеро»; «КАРДІО»; «КВАНТ»; «КВО МЕДАПАРАТУРА»; «Контакт»; «Кормей»; «Ксенко»; «ЛАБВЕЛЛ»; «ЛАБВІТА»; «Ледум»; «Лікар»; «Медгарант»; «Медігран»; «Меркатор Медікаль»; «МЕРКУРІЙ ВЕСТ»; «Міз-МА»; «МК Квертімед Україна»; «Модем І»; «НОВА МЕДИЧНА ГРУПА»; «Оніко»; «Оптіма-Фарм»; «Організація Медичного Бізнесу»; «ОСД Східна Європа»; «Поліпромсинтез»; «ПОЛТАВА МЕДОБЛАДНАННЯ»; «Практика»; «Прем'єр-Дентал»; «Профімед-Сервіс»; «РАДМІР»; «Рамінтек»; «Рехафлекс»; «Рідан Інжиніринг»; «Рош Україна»; «РУС-Ко»; «Сервісмед»; «Сіместа ВААЛ»; «Сканер»; «СпортМедІмпорт»; «Т.В.К. Груп»; «Такеда Україна»; «Телеоптик»; «Терра-Мед»; «ТЕСПРО»; «УКРОРГ-СИНТЕЗ»; «УКРТЕЛЕМЕД»; «ФАРМАСКО»; «Фотоніка Плюс»; «Хеель»; «ХЕМА»; «Шерл»; «Ювіс»; «Юнайтед Медікал Сервіс»; «ЮТАС» та багато інших відомих компаній.

У світлому просторому павільйоні будуть облаштовані чудові **експозиції**. У виставці візьмуть участь компанії, що займають лідируючі позиції на зарубіжному та вітчизняному ринках охорони здоров'я. Загалом понад 400 учасників.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO

Буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- лікувальне та діагностичне обладнання;
- устаткування для радіології (комп'ютерні томографи, магнітно-резонансні томографи, апарати для ультразвукової діагностики та ін.);
- комплексні рішення для медичних лабораторій;
- обладнання, прилади і технології, які використовуються у медичній і фізичній реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних установ;

- засоби для клінінгу, стерилізації і дезінфекції;
- спеодяг та засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- інформаційні та телекомунікаційні технології для медичних установ.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO

На цьому майданчику презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходить Форум, перетвориться на **епіцентр подій**. Усе найцікавіше, що стосуватиметься медицини, відбуватиметься тут. Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання у практиці. Це одночасно і **науково-практичний захід, і технічний гіпермаркет медичного обладнання**, де можна швидко і безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Ми часто чуємо від гостей і партнерів: «Програма заходу настільки цікава, що хочеться бути скрізь і одразу». Тому пропонуємо дієві інструменти, які дозволять скласти розклад і задалегідь запланувати зустрічі з потенційними партнерами.

Ефективно використовувати час допоможе **сервіс «Призначити ділову зустріч»**. А завдяки програмам **BusinessPoint** і **BuyersProgram** можна буде одразу провести перемовини й укласти договори про постачання обладнання, витратних матеріалів та інших товарів.

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС: ПРО ПИТАННЯ, ЩО НА ЧАСІ

У рамках VIII Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці.

Конгрес — це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, де використовуються різні формати: симпозиуми, конференції, круглі столи, семінари, майстер-класи.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації і об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, вищі медичні навчальні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Тематичні напрями Конгресу:

- Організація і управління охороною здоров'я.
- Дні приватної медицини.
- Дні лабораторної медицини.
- Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна

томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека.

- Загальна практика — сімейна медицина.
- Терапія, педіатрія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія, ендокринологія, дієтологія.
- Офтальмологія.
- Медицина невідкладних станів та медицина катастроф.
- Військова медицина.
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія, комбустіологія.
- Травматологія та ортопедія.
- Фізична терапія та медична реабілітація.
- Телемедицина та медичні інформаційні системи.
- Функціональна діагностика.
- Онкологія.
- Гематологія та трансфузіологія.
- Отоларингологія.
- Гінекологія, репродуктологія, акушерство, перинатологія, неонатологія.
- Урологія, нефрологія.
- Організація і управління фармацією.
- Сестринська справа.

MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм

Уже не вперше під час Форуму проходитимуть освітні школи й майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст.

У рамках зони MEDZOOM працюватимуть:

- школа головного лікаря;
- Українська лабораторна школа;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- Українська кардіологічна школа ім. акад. М.Д. Стражеска;
- терапевтична школа;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- Українська школа медсестринства.

Конгрес внесений до «Ресестру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій». Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації.

Паралельно з Форумом відбуватиметься:

МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ «МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я»

На цьому майданчику зустрінуться представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти. Вони обговорюватимуть новачки, обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Буде гаряче, цікаво й конструктивно.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на заходи Форуму.

**Зустрічаємося 17–19 квітня 2019 року в Міжнародному виставковому центрі
(Україна, м. Київ, Броварський проспект, 15, метро «Лівобережна»).**

Додаткова інформація

З питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

З питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-19
E-mail: marketing@medforum.in.ua; info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

— УДК статті;

— назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдавайтеся до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 тисяч знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновки» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (вклю-

чає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИHЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилення на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://kidneys.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі

з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерація можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового записання і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarism.org/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму AdvegoPlagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату. Текстова схожість в обсязі понад 20 % вважається непринятною.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(у темі листа обов'язкова назва періодичного видання — журнал «Нирки») ■

«АКСИМЕД» — всегда впереди!

Лицензия МО Украины, серия АТ,
№ 599054 от 21.11.2011 г.

Уважаемые коллеги!

В клинике «Аксимед» открыт современный Центр магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Аппарат Hitachi Aperto Lucent открытого типа является самым мощным томографом, позволяющим качественно визуализировать органы и системы человека на высоком уровне.

Известно, что не менее 20–30 % людей испытывают панический страх при проведении МРТ в условиях аппарата закрытого типа. Данное обстоятельство затрудняет, а иногда даже исключает возможность выполнения этой важнейшей диагностической процедуры.

Магнитно-резонансный томограф, установленный в клинике «Аксимед», обладает неоспоримым преимуществом, предоставляя пациентам с клаустрофобией возможность выполнить данное исследование в комфортных условиях открытого пространства.

Новейшая система Hitachi Aperto Lucent позволяет детально изучить анатомическое строение организма, зачастую выявляя заболевание на ранних стадиях его развития.

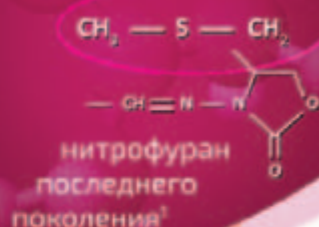
В клинике «Аксимед» созданы все необходимые условия как для комплексной диагностики пациентов с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, так и для пациентов, нуждающихся в качественном и эффективном лечении.

*Более подробная информация о клинике —
на сайте <https://aksimed.ua>*



МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг



АБСОЛЮТНАЯ УВЕРЕННОСТЬ В ПОБЕДЕ НАД ЦИСТИТОМ!²

- Быстрейшее купирование клинических симптомов цистита³
- Профилактика рецидивов⁴
- Восстановление биоценоза кишечника⁵

6-9
лет

9-12
лет

12 лет и
взрослые



Краткая характеристика лекарственного средства МАКМИРОР таблетки, покрытые оболочкой. Р/С № 04/5045/01/01, приказ МЗ Украины № 07 от 05.01.2017 г. **Состав:** 1 таблетка содержит нифурател 200 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой. **Показания:** вульвовагинальные инфекции, вызванные чувствительными к препарату возбудителями (патогенными микроорганизмами, трихомонадами, трихомы, дрожжами, кламидиями, грибами рода *Candida*). Заболевания мочеполовой системы (цистит, уретрит, пилосомит, пиелит). **Противопоказания:** острая индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу или к другим компонентам препарата. **Способ применения и дозы.** **Вульвовагинальные инфекции.** Взрослые: 1 таблетка 3 раза в сутки после еды для лечения женщины и ее партнера при возможности. Для местного лечения использовать Макмирор комплекс, капсулы вагинальные вагинальные или Макмирор комплекс, крем вагинальный. **Важно:** пациентам, которые используют для лечения только таблетки, необходимо увеличить дозу до 4 таблеток в сутки. Необходимо воздерживаться от сексуальных контактов во время лечения, в другом случае необходимо использовать Макмирор комплекс, крем вагинальный перед каждым половым актом. **Дети от 10 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10 мг/кг в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать препарат после еды. **Длительность лечения** составляет в среднем 10 дней. **Инфекция мочевыводящих путей.** Взрослые: рекомендованная доза препарата зависит от тяжести заболевания и составляет 3-6 таблеток в сутки (то есть по 200-400 мг) на протяжении 3 раз в день после еды. Курс лечения составляет в среднем 1-2 недели. **Дети от 6 лет и старше:** рекомендованная доза составляет 10-20 мг/кг массы тела в сутки, разделенная на 2 приема. Принимать после еды. **Таблетки Макмирор** при необходимости можно применять для продолжения курса лечения или повторного цикла лечебной инфекции мочевыводящих путей. **Важные сведения.** Нарушения со стороны парентерального тракта: редко (< 1/10 000) - < 1/1 000: тошнота, боль в рту, диарея, острая редко (< 1/10 000) рвота, диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки. Возможные аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000): высыпания на коже, крапивница, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: периферические нейропатии. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.** Клинически значимое взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами не установлено. **Фармакологические свойства.** **Фармакодинамика.** Действующим веществом Макмирора является производное нитрофурана - нифуратель. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали широкий спектр действия против микроорганизмов, вызывающих инфекции мочеполовой системы, также оказана антипротозойная и орнитобактерицидная активность. Нифуратель является противобактериальным средством для применения в урогенитальных и гинекологических заболеваниях и антимикробной активностью. Нифуратель не действует на *Legionella* spp. Нифуратель не вызывает перекрестную резистентность микроорганизмов к другим препаратам. За 30 лет не выявлено ни одного случая резистентности к нифурателю. **Фармакокинетика.** Нифуратель быстро метаболизируется практически во все ткани организма. Период полураспада составляет 2,75 ± 0,30 часа. Приблизительно 0,5% нифурател выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выводится в виде метаболитов. Нифуратель не выводится во внутримочевниковой циркуляции. Для получения дополнительной информации ознакомиться с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. Информацию для специалистов здравоохранения и распространителей см. в краткой характеристике, конференции, самозащитки и другие научные мероприятия по медицинской тематике.

1. Dubin E, Ferreri P. Antimicrobial activity of Nitrofurantoin. *Giornale Italiano di Chemioterapia*, 12: 545, 1965. 2. Chert J. The treatment of urinary infection with Nitrofurantoin. *J Fam Pract*, 23: 47, 1977. 3. Nitrofurantoin in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*, 1972. 4. Nitrofurantoin in chronic urinary infections. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1972. 5. Kozlovskaya S.B., Stepanov G.A. Эффективность применения нифуратела при лечении рецидивирующего и генерализованного цистита. *Вестник фармацевтической науки*. 2006. Том 1, № 4. 6. Инструкция для медицинского назначения препарата Макмирор, утвержденная Национальным Министерством здравоохранения Украины № 07 от 05.01.2017 г. Р/С № 04/5045/01/01.



Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

Производитель лекарственного средства: ДилеО Фарма. Фармацевтический С.р.л. Виа Вольтурно, 48 - Кането Де Станья - 20088 Реджано (МН) - Италия.

**Dileo
FARMA**

04119, г. Кането,
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
Тел.: (044) 538-01-26
Факс: (044) 538-01-27