

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2012

урология и нефрология



**АКТУАЛЬНЫЕ
ВОПРОСЫ
НЕФРОЛОГИИ**

С П Е Ц Ы П У С К

**VII Всероссийская
научно-практическая конференция**

«Рациональная фармакотерапия в урологии – 2013»

7–8 февраля 2013 года

Москва, Центральный дом ученых РАН, ул. Пречистенка, д. 16

В программе конференции:

- Обсуждение нового 2-го издания российского руководства «Рациональная фармакотерапия в урологии» 2012 г.
- Обсуждение Российских национальных рекомендаций «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» 2012 г.
- Обсуждение новой классификации инфекции мочевых путей Европейского общества по инфекциям в урологии
- Роль и значение биопленочной инфекции в урологии (инородные тела, камни, дренажи, катетеры, стенты)
- Новое в патогенезе камней почек – роль биопленок!
- Современные принципы разработки формуляра лекарственных средств для урологических заболеваний
- Угроза антимикробной резистентности возбудителей мочевой инфекции – меры по сдерживанию
- Концепция выбора антимикробных препаратов в амбулаторной практике, учитывая теорию «сопутствующего ущерба»
- Особенности антимикробной терапии и профилактики урологической инфекции в особых группах пациентов: с сахарным диабетом; с хронической почечной недостаточностью, пожилые; в постменопаузе; дети; беременные
- Принципы антимикробной профилактики урологических заболеваний
- Особенности дозирования антимикробных препаратов в условиях полирезистентных возбудителей урогенитальной инфекции
- Рецидивирующая инфекция мочевых путей – вакцины или антибиотики?
- Нежелательные побочные действия лекарственных препаратов
- Медикаментозное лечение неотложных состояний в урологии – острая задержка мочеиспускания, почечная колика, макрогематурия
- Фармакоэкономика лекарственной терапии урологических заболеваний
- Фармакотерапия эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции
- Расстройства мочеиспускания, возможности фармакотерапии
- Андродефицитные состояния
- Роль инфекций, передаваемых половым путем, для урологической инфекции
- Антисептики, дезинфектанты и внутрибольничная инфекция
- Метафилактика мочекаменной болезни

В рамках конференции будет проводиться конкурс научных работ молодых ученых (до 35 лет).
В работе конференции примут участие профессор Kurt Naber, профессор Wolfgang Weidner (Германия), профессор John M. Fitzpatrick (Ирландия, Irish Cancer Society)

Проводится выставочная экспозиция «МЕДЭКСПО – 2013»

Организаторы конференции:

- Министерство здравоохранения РФ
- ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России
- Российское общество урологов

Оргкомитет:

НИИ урологии, 105425, Москва,
3-я Парковая ул., д. 51.
Тел.: (499) 367-17-17; 367-75-87

Условия участия. Участие для врачей бесплатное. Регистрация участников конференции на сайте www.uro.ru.
Окончание онлайн-регистрации – 4 февраля 2013 года

Размещение тезисов. Прием тезисов до 7 декабря 2012 года по адресу: medforum2008@mail.ru.

Информация об условиях публикации на сайте НИИ урологии www.uro.ru.

По вопросам участия в выставочной экспозиции и спонсорской поддержки обращаться в компанию «Медфорум». Телефон: (495) 234-07-34, доб. 119; e-mail: interconf@webmed.ru

Генеральный информационный спонсор:



Информационные спонсоры:



Организатор выставочной экспозиции:



Эффективная фармакотерапия.
Урология и нефрология.
Спецвыпуск «Актуальные
вопросы нефрологии».
Ноябрь. 2012

**Директор издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
Т. ФАЛЕЕВА (med1@webmed.ru)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Ю.Г. АЛЯЕВ, О.И. АПОЛИХИН,
В.В. БОРИСОВ, А.З. ВИНАРОВ,
С.П. ДАРЕНКОВ, Т.И. ДЕРЕВЯНКО,
В.М. ЕРМОЛЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,
В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Р.С. КОЗЛОВ,
Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, Н.А. ЛОПАТКИН,
О.Б. ЛОРАН, А.М. МИЛЛЕР,
А.Г. МАРТОВ, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,
С.Б. ПЕТРОВ, Д.Ю. ПУШКАРЬ,
В.В. РАФАЛЬСКИЙ, И.В. ЧЕРНЫШЕВ,
Е.М. ШИЛОВ

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Шеф-редактор О. ПАРПАРА
Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фото съемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 8 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Е.М. ШИЛОВ: «Наша ближайшая задача –
восстановить нефрологическую службу в России» 2

Инновации в нефрологии

В.В. РАМЕЕВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ
Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения 6

Л.Ю. МИЛОВАНОВА, Ю.С. МИЛОВАНОВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ
Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии 16

О.Н. ВЕТЧИННИКОВА
Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного)
гиперпаратиреоза 20

Вопросы трансплантологии

С.В. БАДАЕВА, М.В. БАНДУРКО, Е.В. КАЛЪЯНОВА, Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ,
Л.В. СИМОНЯН, Н.Д. ФЕДОРОВА, Н.А. ТОМИЛИНА
К вопросу о безопасности назначения Экорала у пациентов
после аллотрансплантации трупной почки 28

Н.А. ТОМИЛИНА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ
К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов
с узким терапевтическим индексом 34

Хроническая болезнь почек: новые аспекты

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ
Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов
у пациентов с хронической болезнью почек 36

В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА
Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию
у больных с хронической болезнью почек 44

В.В. БОРИСОВ, М.С. НОВИКОВА, Е.М. ШИЛОВ, С.Ю. КАЛИНЧЕНКО,
Ю.А. ТИШОВА
Возможные подходы к терапии хронической болезни почек
у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом 48

Е.И. ЛЕВАНКОВСКАЯ, М.С. НОВИКОВА, М.Ю. ШВЕЦОВ, А.В. ЗИЛОВ,
Л.А. ЦИНЕВА, Е.М. ШИЛОВ
Нефропротективное влияние коррекции инсулинорезистентности
у больных с хронической болезнью почек 52

Т.Е. РУДЕНКО, И.М. КУТЫРИНА
Ренокардиальные взаимодействия: возможности терапевтических
вмешательств 57

И.Б. КОЛИНА
Статины при хронической болезни почек: безопасность применения 62

Литература 69



Профессор Е.М. ШИЛОВ: «Наша ближайшая задача – восстановить нефрологическую службу в России»

На протяжении многих лет роль хронической болезни почек (ХБП) недооценивалась, однако в последнее время ситуация изменилась. Сейчас общепризнано, что ХБП – это не узкоспециальная, а важная общемедицинская и социальная проблема. В сентябре 2011 г. Всемирная организация здравоохранения и Организация объединенных наций поставили ХБП в один ряд с такими социально значимыми неинфекционными заболеваниями, как сердечно-сосудистые, легочные, онкологические заболевания и сахарный диабет. О причинах распространенности почечной патологии, мерах, направленных на снижение заболеваемости хронической болезнью почек, и других приоритетных задачах отечественной нефрологии – в беседе с главным нефрологом Минздрава России, д.м.н., профессором Евгением Михайловичем ШИЛОВЫМ.



– Почему в последние годы хронической болезни почек во всем мире уделяется большое внимание?

– Прежде всего, это связано с ростом частоты ХБП в популяции и высокой смертностью пациентов с ХБП. Кроме того, это заболевание резко ухудшает качество жизни пациента. По данным регистров США, Европы, Австралии, азиатских стран, нарушениями функции почек страдает каждый десятый житель планеты. Среди больных с ХБП у 50% болезнь диагностирована на 3–5-й стадии ХБП, а у 10% – на стадии терминальной почечной недостаточности. Отмечу, что терминальная стадия хронической почечной недостаточности требует проведения высокотратных и связанных с ухудшением качества жизни методов заместительной терапии – диализа или трансплантации почки.

Число людей, которым необходимо проводить такое лечение, возрастает в 1,5–2 раза каждые 10 лет. Пациенты на диализе также нуждаются в значительном



Актуальное интервью

дорогостоящем лекарственном обеспечении, которое позволяет корректировать анемию, гипертонию, фосфорно-кальциевые нарушения, белковую энергетическую недостаточность. Так, на лечение одного диализного больного в течение года в нашей стране расходуется не менее 1–1,5 млн рублей.

– Чем можно объяснить широкую распространенность ХБП в мире?

– Основными причинами ХБП являются не первичные заболевания почек (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и поликистозная болезнь почек), а вторичные нефропатии (диабетическая, гипертоническая, ишемическая). Такие факторы, как злоупотребление алкоголем, курение, высококалорийная диета, гиподинамия, не только приводят к развитию ожирения, гипертонии и сахарного диабета, но и вызывают нарушения функции почек. При нарушенной функции почек усиливается неблагоприятное влияние на сердце и сосуды традиционных факторов риска (повышенного артериального давления, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности и др.). Развивается выраженная артериальная гипертония, инсулинорезистентность и гиперлипидемия, происходит ремоделирование сердечной мышцы и сосудистой стенки. Формируются дополнительные «почечные» факторы риска – вторичный гиперпаратиреоз, анемия, нарушается фосфорно-кальциевый обмен, который запускает процесс внескостного отложения кальция, в том числе на стенках сосудов. Сосуды теряют гибкость и эластичность, что приводит к ухудшению циркуляции крови, развиваются атеросклероз и кальциноз.

Результаты нескольких крупных международных эпидемиологических и фармакоэкономических

исследований показали, что причиной смерти больных с ХБП является не уремия, как можно было бы предположить, а сердечно-сосудистые осложнения, встречающиеся в этой группе больных в десятки раз чаще, чем в общей популяции. Согласно статистике, 0,6% человек умирают от ХБП, а 60% – от сердечно-сосудистых заболеваний, причем в их число входят и больные, у которых сердечно-сосудистая катастрофа обусловлена почечной патологией. Таким образом, без решения проблем нефрологии не удастся уменьшить число инсультов, инфарктов и собственно смертность от сердечно-сосудистых причин.

– Какие меры предпринимаются для снижения распространенности ХБП?

– Поскольку сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и хроническая болезнь почек объединены общими факторами риска и механизмами прогрессирования, следует проводить комплексную профилактику этих заболеваний. В Концепции развития системы здравоохранения Российской Федерации до 2020 г., направленной на улучшение демографической ситуации, важное место отведено пропаганде и поощрению здорового образа жизни, устранению факторов риска хронических болезней и их осложнений.

Для привлечения внимания общественности и врачей к глобальной угрозе, которую представляет хроническая болезнь почек для здоровья человека, Международное общество нефрологов и Международная федерация нефрологических организаций в 2006 г. выступили с предложением ежегодно отмечать Всемирный день почки. В 2007 г. к этой акции присоединилась и Россия.

Очень важно информировать и население, и врачей других специальностей о факторах риска развития ХБП. Особая опасность

ХБП, как, впрочем, и сахарного диабета, и артериальной гипертонии, состоит в том, что заболевание может длительное время протекать бессимптомно. Именно поэтому, несмотря на то что существуют простые и доступные методы ранней диагностики, у значительной части пациентов нарушения функции почек по-прежнему определяются на поздних стадиях, когда уже упущена возможность затормозить прогрессирование заболевания за счет нефропротективной терапии. В этой связи очень важно выявить больных, входящих в группу риска, путем профессиональных осмотров, скрининга, диспансеризации. Диагностировать ХБП на ранней стадии – задача терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, кардиологов, то есть тех врачей, к которым в первую очередь обращаются и под наблюдением которых находятся пациенты, входящие в группу риска развития ХБП.

Таким образом, одной из важных задач нефрологии является проведение диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на максимально раннее выявление хронической болезни почек.

– Как решается проблема профилактики ХБП в других странах?

– Усилиями международных и национальных сообществ нефрологов разработан комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с целью снижения смертности именно от сердечно-сосудистых осложнений, развивающихся на фоне почечной патологии. Программа направлена, прежде всего, на то, чтобы важность проблемы ХБП для сохранения народонаселения признали организаторы здравоохранения разных стран. Это позволит на государственном уровне пропагандировать здоровый образ жизни, проводить

Нефрология



скрининги и диспансеризации, привлекать других специалистов, которые работают с пациентами группы риска ХБП, формировать бюджет. Программа уже давно реализуется в странах Америки, Европы, блестяще работает в Австралии. Например, в Новой Зеландии через Интернет можно отследить судьбу буквально каждого больного ХБП. Опыт других стран мы должны и можем взять на вооружение. В нашей стране эта стратегия представлена в документе «Ведомственная целевая программа по улучшению качества нефрологической помощи в РФ», который, надеюсь, будет рассмотрен Минздравом России в ближайшее время.

– Какие вопросы нефрологии актуальны именно для России?

– В Европе обеспеченность диализом и трансплантацией составляет около 1000 человек на 1 млн населения, в США – 1500, Японии – 2400, Тайване – 2800, а в России – всего 171 человек на 1 млн населения. Если ХБП в нашей стране страдают около 14 млн человек и больше 1 млн нуждаются в диализе и трансплантации, то реально заместительную почечную терапию получают всего 24 тыс. россиян. Таким образом, в России обеспеченность методами лечения заместительной почечной терапии в 3–7 раз ниже, чем в странах Евросоюза, и в 10 раз – чем в США.

Остро стоит и проблема донорства. Во-первых, в России до сих пор отсутствует нормативно-правовая база – нет закона об органном донорстве, во-вторых, само население до конца не готово принять моральные и юридические аспекты трансплантации. С сожалением можно констатировать, что этот наиболее оптимальный метод лечения терминальной ХБП у нас практически не представлен.

– Какие еще приоритетные задачи сейчас стоят перед отечественной нефрологией?

– Наша задача состоит в том, чтобы нуждающиеся по всей стране в полном объеме были обеспечены нефрологической помощью. Для этого необходимо модернизировать нефрологическую службу в регионах. Видите ли, за то время, пока в России была упразднена должность главного внештатного нефролога Минздрава России, развитие нефрологии в регионах шло во многом спонтанно – в силу возможностей губернатора и понимания проблемы главным специалистом региона. Теперь, когда на уровне правительства признана важность профилактики и лечения заболеваний почек, начинают предприниматься важные меры для восстановления специальности.

16 августа вступил в силу Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Нефрология», который, по-нашему мнению, позволит наладить работу в субъектах Российской Федерации. Это официальный документ, на основании которого должна строиться нефрологическая служба в регионах. Кроме того, в скором времени будут приняты протоколы и стандарты лечения – обязательный набор нормативно-правовых актов, в которых отражена структура специальности, описаны ее медико-экономические аспекты. Согласно этим документам составляется штатное расписание, оснащаются отделения, декларируется объем помощи, который должен получить больной на каждом ее этапе.

Однако даже при наличии порядка и стандартов нам не удастся сформировать бюджет специальности, соответствующий реальным потребностям. Для этого необходим общенациональный регистр, в котором будет отражена статистика по заболеваемости ХБП в России. Кстати, в проекте «Ведомственная целевая программа по улучшению качества нефрологической помощи в РФ» указана необходимость создания

такого регистра. Мы уже начали подготовку электронного учетного документа, предназначенного для заполнения врачом в первичном звене.

– Что необходимо предпринять в первую очередь?

– Наша программа действий на ближайшее время включает несколько важных задач. Во-первых, необходимо участвовать в программах пропаганды здорового образа жизни, чтобы выявлять нарушения на ранних стадиях и не допускать развития серьезной почечной патологии. Во-вторых, следует наладить вертикаль от главного специалиста Минздрава России до врачей-нефрологов первичного звена, которые совместно с эндокринологами, кардиологами, терапевтами должны разрабатывать стратегию терапии для больных из группы риска ХБП. В-третьих, увеличить число врачей-нефрологов и качественно улучшить их подготовку. По официальным данным, в России всего около 1700 нефрологов, за последние три года для подготовки специалистов было выделено всего 39 мест. Необходимо также расширить количество нефрологических отделений и отделений гемодиализа. В-четвертых, следует обеспечить своевременной и качественной помощью нефрологических пациентов во всех регионах России. Больные, нуждающиеся в проведении заместительной почечной терапии, должны быть учтены в регистре. В-пятых, скорого решения требует проблема трансплантации, которая касается не только нефрологии, но и других специальностей. Повторю: все эти задачи требуют системного подхода и урегулирования на государственном уровне. Однако их решение позволит нам добиться главной цели – сохранить здоровье граждан и сберечь народонаселение России. ☺

Беседовала А. Зименкова

Пленум правления Научного общества нефрологов России (НОНР)

15–16 ноября 2012 года

Ульяновск, площадь 100-летия со дня рождения В.И. Ленина, д. 1,
Ленинский мемориал

Основные темы Пленума

Современные представления об общих механизмах поражения почек и сердца

Артериальная гипертония и почки (взгляд с позиций кардиолога и нефролога)

Кардиоренальный синдром

Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП

Анемия и сердечно-сосудистая патология у больных ХБП

Нарушения костного и минерального обмена и сердечно-сосудистая патология при ХБП

Сердечно-сосудистые проблемы заместительной почечной терапии

Современные подходы к кардио- и нефропротекции при ХБП

Научная программа Пленума будет представлена на сайте Пленума www.nephrologyjournal.ru и информационном портале Ульяновского государственного университета www.ulsu.ru

Контактная информация

Председатель оргкомитета:

профессор Евгений Михайлович Шилов

Тел.: (499) 248-41-66

e-mail: emshilov@mma.ru

Ответственный секретарь оргкомитета:

д.м.н. Ирина Николаевна Бобкова

Тел.: (499) 246-02-10, моб. 8-917-559-71-43

e-mail: irbo.mma@mail.ru

Пленум будет посвящен проблеме кардиоренальных взаимоотношений.

С докладами выступят ведущие нефрологи и кардиологи России, а также ряд зарубежных специалистов.

В рамках Пленума состоится

совместное заседание

с Российским медицинским

обществом по артериальной

гипертонии, пройдет школа для

специалистов нефрологов

и кардиологов (с выдачей

сертификата), планируется выпуск

сборника тезисов.



¹ НИИ уронефрологии
и репродуктивного
здоровья ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, отдел
нефрологии

² ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
терапии
и профзаболеваний
МПФ

Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения

К.м.н. В.В. РАМЕЕВ¹, д.м.н., проф. Л.В. КОЗЛОВСКАЯ²

В статье дан обзор современных представлений о классификации, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и подходах к лечению системного амилоидоза. Наиболее подробно обсуждены проблемы первичного AL-, вторичного AA- и диализного А-бета-2-М-амилоидоза.

Термин «амилоидоз» объединяет заболевания, которые характеризуются внеклеточным отложением специфического нерастворимого фибриллярного белка амилоида. Немецкий патолог Рудольф Вирхов в 1853 г. предложил термин «амилоид» для обозначения вещества, откладывающегося в органах больных «сальной болезнью» (как называли амилоидоз в начале XIX века) при туберкулезе, сифилисе, лепре. Это вещество он ошибочно считал крахмалоподобным из-за характерной реакции с иодом. В настоящее время установлено, что полисахариды составляют не более 4% от массы амилоида, однако термины «амилоид» и «амилоидоз» закреплись.

Эпидемиология амилоидоза

Распространенность амилоидоза до настоящего времени изучена недостаточно. По данным S.Y. Tan

и соавт. (1995) [1], реактивный AA-амилоидоз, один из наиболее частых вариантов амилоидоза, развивается у 5% больных с хроническими воспалительными заболеваниями в Европе; по данным других источников, AA-амилоидоз осложняет течение ревматоидного артрита в 6–10% случаев. В среднем доля AA-амилоидной нефропатии в структуре заболеваний почек в Европе составляет 2,5–2,8%, а в структуре болезней, приведших к хронической почечной недостаточности (ХПН), – 1% (в соответствии с данными Европейской ассоциации диализа и трансплантации).

В США частота амилоидоза варьирует от 5,1 до 12,8 случаев на 100 тыс. населения в год [2]. Эти данные касаются преимущественно распространенности первичного AL-амилоидоза, или амилоидоза в рамках миеломной болезни и других В-гемобластозов. В странах третьего мира, по

мнению S.Y. Tan (1995), смертность от AL-амилоидоза составляет 1 на 2000 населения (0,05%). По-видимому, представленные данные о распространенности различных вариантов амилоидоза в целом могут быть экстраполированы и на другие страны.

Морфология амилоидоза

Основу тканевых отложений амилоида составляют амилоидные фибриллы – особые белковые структуры диаметром 5–10 нм и длиной до 800 нм, состоящие из 2 и более параллельных разнонаправленных (антипараллельных) филаментов, образующих кросс-бета-складчатую конформацию. Именно она определяет специфическое оптическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению. При микроскопии окрашенных конго красным препаратов в поляризованном свете амилоид изменяет красный цвет окраски на яблочно-зеленое свечение. Обнаружение этого свойства положено в основу диагностики амилоидоза. Структурные и химико-физические особенности амилоида определяются основным белком-предшественником, содержание которого в фибрилле достигает 80% и является специфичным признаком для каждого типа амилоидоза.



Характеристика основных типов амилоидоза

В группу АА-амилоидоза входят реактивный (вторичный) амилоидоз, амилоидоз при периодической болезни, криопиринопатиях (преимущественно при синдроме Макла – Уэлса – семейной периодической лихорадке в сочетании с глухотой и крапивницей). Наиболее частыми причинами вторичного амилоидоза в настоящее время служат ревматоидный артрит (30–50%), хронические гнойно-деструктивные болезни (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), туберкулез, опухоли (чаще лимфогранулематоз и рак почки) [3].

АА-амилоид образуется из сыровоточного белка-предшественника SAA – острофазового белка, в норме синтезируемого гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами в следовых количествах. Его концентрация значительно возрастает под воздействием интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли в ответ на воспаление, опухолевый рост. Повышение содержания SAA в крови играет основную роль в патогенезе АА-амилоидоза.

Однако для развития амилоидоза недостаточно только высокой концентрации SAA, необходимо также наличие у белка-предшественника амилоидогенности. Развитие амилоидоза у человека связывают с депозицией SAA1; в настоящее время известно 5 изоформ SAA1, из которых наибольшую амилоидогенность приписывают изотипам 1.1 и 1.5 [4]. Конечный этап амилоидогенеза – образование фибрилл амилоида из белка-предшественника – осуществляется при неполном расщеплении протеазами моноцитов-макрофагов. Стабилизация амилоидной фибриллы и резкое снижение растворимости этого макромолекулярного комплекса во многом обусловлены взаимодействием с полисахаридами интерстиция. При АА-амилоидозе амилоид обнаруживают в различ-

ных органах, однако клиническая картина и прогноз обусловлены поражением почек.

AL-амилоидоз включает в себя первичный (идиопатический) амилоидоз и амилоидоз, ассоциированный с миеломной болезнью, развивающийся у 7–10% больных с множественной миеломой. По современным представлениям, первичный AL-амилоидоз и миеломную болезнь (как ассоциированную, так и не ассоциированную с амилоидозом) рассматривают в рамках единой В-лимфоцитарной дискразии, которая характеризуется пролиферацией аномального клона плазматических клеток или В-клеток в костном мозге с избыточной продукцией моноклонального иммуноглобулина, обладающего амилоидогенностью. Белком-предшественником при AL-амилоидозе считают моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов (ЛЦИ), из названия которых происходит аббревиатура L [3]. AL-амилоидоз – это генерализованный процесс с преимущественным поражением сердца, почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной системы и кожи.

К ATTR-амилоидозу относят семейную амилоидную полиневропатию, наследуемую по аутосомно-доминантному типу, и системный старческий амилоидоз. Белком-предшественником при этой форме амилоидоза служит транстиретин – компонент фракции преальбумина, синтезируемый печенью и выполняющий функции транспортного белка тироксина и ретинола. Установлено, что ATTR-амилоидоз бывает результатом мутации в гене, кодирующем синтез транстиретина, что приводит к замене аминокислот в молекуле TTR. В результате повышается амилоидогенность белка-предшественника и облегчается его полимеризация в амилоидные фибриллы. В настоящее время известно множество вариантов транстиретина, чем и обусловлено разнообразие клинических форм наследствен-

ной невропатии [5]. Эта группа заболеваний характеризуется прогрессирующей периферической и вегетативной невропатией, которая сочетается с поражением сердца, почек и других органов различной степени.

Системный старческий амилоидоз развивается после 70 лет в результате возрастных изменений структуры нормального транстиретина, усиливающих его амилоидогенность. К органам-мишеням старческого амилоидоза относят сердце, сосуды головного мозга и аорту.

К семейным формам амилоидоза относятся также более редкие AGel-, AFib-, ALys-амилоидозы, при которых амилоидогенностью обладают мутантные формы соответственно гелсолина, фибриногена, лизоцима. При этих вариантах амилоидоза также отмечается преимущественное поражение почек, однако для гелсолинового амилоидоза характерно сочетание нефропатии с сетчатой дистрофией роговицы и периферической невропатией (преимущественно поражаются черепно-мозговые нервы).

В настоящее время известно более 20 амилоидогенных белков-предшественников и, соответственно, клинических вариантов амилоидоза. Так, А-бета-амилоид является морфологической основой болезни Альцгеймера, A1APP-амилоид – сахарного диабета 2 типа и др. [3].

В нефрологической практике большое значение имеет А-бета-2-М-амилоидоз (ассоциированный с хроническим гемодиализом). Белком-предшественником при этой форме амилоидоза служит бета-2-микроглобулин, который в норме присутствует в крови, моче, спинномозговой и синовиальной жидкостях. При нормальной функции почек его концентрация в крови составляет 1–2 мг/л. Этот белок фильтруется в клубочках почек и метаболизируется после реабсорбции в проксимальных канальцах. У пациентов с ХПН концентрация этого белка в крови возрастает, коррелируя с со-

Нефрология



Применение высокопоточных синтетических мембран и сочетание диффузионного механизма очищения крови с конвективным приводят к существенному повышению эффективности выведения бета-2-микроглобулина.

держанием креатинина, однако максимальных значений (в 20–70 раз превышающих норму) она достигает через несколько лет проведения регулярного гемодиализа. Бета-2-микроглобулин плохо удаляется при проведении стандартного гемодиализа, что неизбежно приводит к развитию амилоидоза [3]. Первые депозиты бета-2-М-амилоида обнаруживают в синовиальной оболочке суставов уже через 1–2 года заместительной почечной терапии, клинические симптомы появляются через 7 и более лет терапии [3]. У больных старше 60 лет диализный амилоидоз развивается быстрее. Кроме высокой концентрации белка-предшественника, в патогенезе диализного амилоидоза существенную роль играют и другие факторы. Амилоидогенность бета-2-микроглобулина возрастает при модификациях, обусловленных взаимодействием с продуктами неполного гликирования, а также при окислении бета-2-микроглобулина и ацидификации среды [3]. Одним из основных источников этих модификаций являются компоненты диализата, в том числе бактериальный липополисахарид; гликирование бета-2-микроглобулина возможно также при контакте с целлюлозными диализными мембранами. Таким образом, профилактика диализного амилоидоза во многом связана с отказом от целлюлозных диализных мембран и тщательностью контроля качества применяемого диализата. Модифицированный бета-2-микроглобулин является

мощным индуктором образования цитокинов (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа). Результатом активации цитокинового каскада является тяжелое синовиальное воспаление с привлечением макрофагов [3]. Макрофагальное воспаление определяет высокий деструктивный потенциал воспаления в синовии с развитием костных эрозий и кист, рост которых обуславливает развитие переломов костей. Было установлено, что бета-2-микроглобулин обладает высокой коллагенсвязывающей активностью, возрастающей по мере увеличения его концентрации в крови. Кроме того, выявлена связь бета-2-микроглобулина с гликозаминогликанами хряща. Этими фактами можно объяснить преимущественное отложение фибрилл амилоида в суставных тканях. Таким образом, при А-бета-2-М-амилоидозе отмечают поражение костей и периартикулярных тканей, реже – сосудов.

Патогенез амилоидоза

Несмотря на различие в типах амилоидного белка, существует общность патогенеза различных клинических форм амилоидоза. Основной причиной развития болезни служит наличие определенного, нередко повышенного количества амилоидогенного предшественника. Как уже указывалось, появление или усиление амилоидогенности может быть обусловлено циркуляцией вариантов белков с повышенной общей гидрофобностью молекулы, нарушенным соотношением поверхностных молекулярных зарядов, что приводит к нестабильности белковой молекулы и способствует ее агрегации в амилоидную фибриллу. Эти механизмы особенно ярко прослеживаются на примере белков, в функцию которых заложена необходимость физиологического изменения конформации. Так, практически все апополипротеины, вынужденные разворачивать свою вторичную структуру в процессе транслокации холестерина

через стенку сосуда, участвуют в патогенезе различных форм амилоидоза. На последнем этапе амилоидогенеза происходит взаимодействие амилоидного белка с белками плазмы крови и гликозаминогликанами тканей. Кроме структурных особенностей, имеют значение также физико-химические свойства межклеточного матрикса, где происходит сборка амилоидной фибриллы. В практике экспериментального амилоидоза хорошо известна способность суспензии амилоидных масс (амилоидускоряющая субстанция), полученной из тканей животных, пораженных амилоидом, провоцировать амилоидоз при введении здоровым животным. В клинической практике у больных АТТР-амилоидозом, несмотря на прекращение циркуляции патологического транстиретиона после трансплантации здоровой печени, продолжается нарастание массы амилоидных депозитов в сердце за счет захвата нормального неизмененного транстиретиона [6]. Многие формы амилоидоза можно объединить также по признаку возникновения в пожилом и старческом возрасте (AL, АТТР, АIAPP, AApoA1, AFib, ALys, AANF, А-бета), что указывает на наличие механизмов возрастной эволюции структуры определенных белков в сторону повышения амилоидогенности и позволяет рассматривать амилоидоз как одну из моделей старения организма.

Классификация амилоидоза

Объяснение многообразия клинических форм амилоидоза наличием многочисленных сывороточных белков-предшественников привело к созданию современной классификации амилоидоза, в основу которой положен биохимический тип белка-предшественника (табл.). Все типы амилоидоза обозначают аббревиатурой, в которой первая буква А означает «амилоидоз», а последующие – сокращенное название основных фибриллярных белков амилоида: А – ами-



лоидный белок A, L – легкие цепи иммуноглобулинов, TTR – транстиретин, бета-2-М – бета2-микроглобулин и др. С клинической точки зрения целесообразно выделять локальные и системные, или генерализованные, формы амилоидоза. Среди последних основными считают AA-, AL-, ATTR- и A-бета-2-М-амилоидоз.

Симптомы амилоидоза почек

В клинической практике наибольшее значение имеют AA- и AL-типы системного амилоидоза, которые протекают с вовлечением в патологический процесс многих органов, однако чаще манифестируют симптомами моноорганных поражений. В дальнейшем развивается, как правило, столь характерный для этих типов амилоидоза полиморфизм клинических проявлений. AA- и AL-амилоидоз у мужчин отмечают в 1,8 раза чаще, чем у женщин. Для вторичного амилоидоза характерно более раннее начало, чем для первичного (средний возраст заболевших – около 40 и 65 лет соответственно). Среди многочисленных клинических проявлений AA- и AL-амилоидоза наряду с общими для обоих типов симптомами существуют характерные лишь для AL-типа признаки (периорбитальные геморрагии, макроглоссия, поражение кожи и др.) [7–9]. Кроме того, клинические проявления, напоминающие признаки первичного амилоидоза, возможны при ATTR- и A-бета-2-М-амилоидозе (синдром запястного канала и др.).

Поражение почек – ведущий клинический признак AA- и AL-амилоидоза. При AA-амилоидозе почки вовлечены в патологический процесс практически у всех больных, при AL-типе частота нефропатии также высока и приближается к 80%. Поражение почек наблюдают и при ATTR-амилоидозе, однако у большинства больных семейной амилоидной невропатией отмечают несоответствие между клиническими и морфологическими признаками нарушений почек.

Таблица. Классификация амилоидоза

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
<i>Системный амилоидоз</i>		
AL	Легкие цепи иммуноглобулинов каппа (I), гамма (VI)	Идиопатический амилоидоз Миелома и другие В-гемобластозы Локальный амилоидоз разных органов (трахеобронхиальный и др.)
AA	SAA (1.1; 1.4)	Реактивный (вторичный) при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и других аутовоспалительных семейных лихорадках
ATTR	Транстиретин (более 80 амилоидогенных мутаций, при старческой форме – нормальный транстиретин)	Семейный амилоидоз, преимущественно полиневропатический или кардиопатический Системный старческий амилоидоз Локальный амилоидоз стекловидного тела
AApoAI	Аполипопротеин A1 (всего 13 мутантных вариантов)	Семейная амилоидная невропатия с поражением почек Амилоидоз атеросклеротических бляшек
A-бета-2-М	Бета-2-микроглобулин	Диализный амилоидоз
<i>Локальный амилоидоз</i>		
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
A-бета	Бета-белок	Болезнь Альцгеймера Синдром Дауна Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом голландского типа
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме

Амилоид при AA- и AL-типах амилоидоза локализуется преимущественно в клубочках, однако у 10% больных первичным амилоидозом и у значительной части больных наследственной невропатией отмечают только отложения вне клубочков. Амилоид откладывается также в других почечных структурах: в базальной мембране канальцев (преимущественно дистальных и петли Генле), интерстиции, стенках сосудов.

Клинически амилоидная нефропатия манифестирует, как правило, изолированно протеинурией и характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с последовательной сменой ста-

дий: протеинурическая, нефротическая, ХПН. Только у 20% больных AA-амилоидозом ХПН развивается без предшествующего нефротического синдрома. При AL-амилоидозе стадийность течения амилоидной нефропатии проявляется менее отчетливо [9]. К особенностям амилоидоза почек относят редкость гематурии и лейкоцитурии («скудный» мочевого осадок), а также артериальной гипертонии, которую даже при ХПН отмечают лишь у 20% больных AA-амилоидозом и еще реже при AL-амилоидозе. Нефротический синдром и большие размеры почек сохраняются даже при развитии и прогрессировании ХПН.



Величина протеинурии не коррелирует с выраженностью амилоидных отложений в почках (при преимущественно сосудистом поражении протеинурия может быть минимальной) и зависит от степени деструкции подоцитов. Максимальную потерю белка обнаруживают через участки базальной мембраны, которые пропитаны амилоидом и лишены эпителиального покрытия.

Амилоидоз почек у большинства больных диагностируют на стадии нефротического синдрома, у 33% – на стадии ХПН. В редких случаях амилоидная нефропатия может проявляться остроснефротическим синдромом и макрогематурией. Описаны также синдром Фанкони и тромбоз почечных вен.

Поражение сердца отмечают у подавляющего большинства больных AL-амилоидозом и у части пациентов с ATTR-амилоидозом, в то время как для AA-амилоидоза этот симптом не характерен. В результате замещения миокарда амилоидными массами развивается рестриктивная кардиомиопатия [10]. Клинически определяют кардиомегалию, рано развивается сердечная недостаточность (у 22% больных уже в дебюте болезни), которая быстро прогрессирует и почти у 50% пациентов, наряду с аритмиями, бывает причиной смерти. Особенностью сердечной недостаточности при первичном амилоидозе служит ее рефрактерность к терапии, в первую очередь сердечными гликозидами [11].

Нарушения ритма и проводимости при AL-амилоидозе многооб-

разны: мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременного возбуждения желудочков, различные блокады и синдром слабости синусового узла. Вследствие отложения амилоида в коронарных артериях возможно развитие инфаркта миокарда, обнаруживаемого на аутопсии у 6% больных. Амилоидные отложения в клапанных структурах симулируют картину клапанного порока. Основным признаком амилоидоза сердца на электрокардиограмме бывает снижение вольтажа зубцов комплекса QRS. Описан инфарктоподобный тип электрокардиограммы. Наиболее адекватным методом диагностики амилоидной кардиомиопатии считают эхокардиографию, с помощью которой можно диагностировать симметричное утолщение стенок желудочков, дилатацию предсердий, нарушение гемодинамики.

Серьезным патологическим признаком при AL-амилоидозе служит ортостатическая артериальная гипотония, которую наблюдают у 11% больных в момент постановки диагноза. Обычно этот симптом связан с автономной дисфункцией (поражение вегетативной нервной системы) и в тяжелых случаях сопровождается синкопальными состояниями. Артериальная гипотония бывает также у больных AA-амилоидозом, но в этом случае ее причиной служит надпочечниковая недостаточность вследствие отложения амилоида в надпочечниках [3].

Поражение дыхательной системы возникает при первичном амилоидозе примерно у 50% больных, а при вторичном – у 10–14%. В большинстве случаев оно протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой [12]. При AL-амилоидозе одним из ранних признаков болезни может быть охриплость или изменение тембра голоса вследствие отложения амилоида в голосовых связках, опережающего его появление в дистальных отделах дыхательных путей. В легких амилоид

откладывается преимущественно в альвеолярных перегородках (что приводит к развитию кашля и одышки) и стенках сосудов. Описаны также ателектазы и инфильтраты в легких. Рентгенологическая картина не специфична, смерть от прогрессирующей дыхательной недостаточности наступает редко [13].

Поражение органов пищеварения наблюдают при амилоидозе в 70% случаев, причем у больных с AL- и AA-типами амилоидоза частота поражения тех или иных отделов ЖКТ различна [3]. У 25% больных первичным амилоидозом отмечают амилоидное поражение пищевода, проявляющееся преимущественно дисфагией, которая может быть одним из ранних симптомов заболевания. О поражении желудка и кишечника могут свидетельствовать изъязвления и перфорации их стенок с возможным кровотечением, а также препилорическая непроходимость желудка или механическая кишечная непроходимость из-за отложения амилоидных масс. У больных с преимущественным поражением толстой кишки возможно появление клинических симптомов, имитирующих язвенный колит. Наиболее частым желудочно-кишечным проявлением AL-амилоидоза, отмечаемым почти у 25% пациентов, бывает тяжелая моторная диарея с вторичным нарушением всасывания. Возможной причиной тяжелой диареи при этом, наряду с инфильтрацией кишечной стенки, и в том числе ворсин, амилоидом, у больных AL-амилоидозом служит автономная (вегетативная) дисфункция. Истинный синдром нарушенного всасывания развивается приблизительно у 4–5% больных. При AA-амилоидозе эти симптомы иногда также возможны, в том числе как единственное клиническое проявление амилоидоза.

Поражение печени при AA- и AL-амилоидозе наблюдают практически в 100% случаев, при этом обычно отмечают небольшое

Лечение гемодиализацией в режиме online (раствор сверхчистого диализата готовится непосредственно в аппарате для гемодиализа) позволяет добиться снижения постдиализного уровня бета-2-микроглобулина (на 70% и более).



увеличение печени и 3–4-кратное повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [14]. Увеличению печени обычно сопутствует небольшое увеличение селезенки. Тяжелое поражение печени с выраженной гепатомегалией и развернутыми признаками тяжелого холестаза отмечается значительно реже (у 15–25% больных) и более характерно для AL-амилоидоза. Несмотря на выраженную гепатомегалию, функция печени обычно остается сохранной. Редким признаком амилоидоза печени бывает внутripеченочная портальная гипертензия, которая чаще сочетается с выраженной желтухой, холестазом, печеночной недостаточностью и свидетельствует о далеко зашедшем поражении печени с риском пищеводажного кровотечения, печеночной комы. При некоторых вариантах семейного ALys-амилоидоза описаны тяжелые спонтанные внутripеченочные кровотечения [15]. Редким проявлением амилоидоза селезенки бывает ее спонтанный разрыв. Поражение нервной системы, представленное симптомами периферической невропатии и вегетативной дисфункции, отмечают у 17% больных AL-амилоидозом и у пациентов с семейной амилоидной невропатией разных типов (ATTR, AАpoA1 и др.). Клиническая картина невропатии при всех типах амилоидоза практически одинакова, поскольку обусловлена сходными процессами: в первую очередь, дегенерацией миелиновой оболочки нервов, а также компрессией нервных стволов отложениями амилоида и ишемией в результате амилоидных депозитов в стенках сосудов [3]. В большинстве случаев возникает симметричная дистальная невропатия с неуклонным прогрессированием. В дебюте поражения нервной системы наблюдают, главным образом, сенсорные нарушения, в первую очередь болевой и температурной чувствительности, позже присоединяются нарушения вибрационной и позиционной чувствительности,

двигательные нарушения. Ранними симптомами невропатии бывают парестезии или мучительные дизестезии (чувство онемения). Нижние конечности вовлекаются в патологический процесс чаще, чем верхние. Автономные дисфункции часто манифестируют ортостатической артериальной гипотонией (см. выше), иногда с обморочными состояниями, диареей, нарушением функции мочевого пузыря, импотенцией у мужчин. У 20% больных AL-амилоидозом и у большинства пациентов с амилоидозом на фоне проведения гемодиализа выявляют синдром запястного канала, обусловленный сдавлением срединного нерва в запястном канале амилоидом, откладывающимся в связках запястья [2, 8, 9]. Клинически этот синдром проявляется интенсивными болями и парестезиями в I–III пальцах кисти с постепенной атрофией мышц тенара. К особенностям синдрома запястного канала при диализном амилоидозе относят его преимущественное развитие на той руке, где сформирована фистула, а также усиление болей во время процедуры гемодиализа, возможно, в результате развития феномена обкрадывания, индуцированного фистулой, что приводит к ишемии срединного нерва. Поражение кожи наблюдают почти у 40% больных первичным амилоидозом. Для него характерно разнообразие проявлений, наиболее частыми из которых бывают параорбитальные геморагии (пагономоничны для AL-амилоидоза), возникающие при малейшем напряжении. Описаны также папулы, бляшки, узелки, пузырьковые высыпания. Нередко наблюдают индурацию кожи, аналогичную склеродермической. Редким вариантом поражения кожи при AL-амилоидозе служат нарушения пигментации (от выраженного усиления до тотального альбинизма), алопеция, трофические нарушения. Поражение опорно-двигательного аппарата характерно для паци-

С точки зрения профилактики и лечения диализного амилоидоза предпочтительным методом гемодиализа является высокоэффективная гемодиализация в режиме online с использованием синтетических мембран и скоростью подачи замещающего раствора не менее 100 мл/мин.

ентов с диализным амилоидозом и редко (в 5–10% случаев) возникает у больных AL-амилоидозом (исключая костные изменения при миеломной болезни). При этом характер тканевого отложения амилоида сходен при обоих этих типах амилоидоза: амилоид откладывается в костях, суставном хряще, синовии, связках и мышцах [16, 17]. При диализном амилоидозе наиболее часто отмечают триаду признаков – плече-лопаточный периартрит, синдром запястного канала и поражение сухожильных влагалищ сгибателей кисти, приводящее к развитию контрактур пальцев. Кроме них, характерно развитие кистозного поражения костей из-за отложения амилоида. Типичны амилоидные кисты в костях запястья и головках трубчатых костей. Со временем эти отложения увеличиваются в размерах, становясь причиной патологических переломов. Частым признаком диализного амилоидоза бывает также деструктивная спондилоартропатия в результате амилоидного поражения межпозвоночных дисков, преимущественно в шейном отделе позвоночника. Амилоидные отложения в мышцах чаще наблюдают при первичном амилоидозе. Они проявляются псевдогипертрофией или атрофией мышц, затрудняющими движения, мышечными болями. Макроглоссия, обусловленная выраженной инфильтрацией



Пациенты, которые получали ГДФ ONLINE с объемом замещения не менее 24 л за 4 часа процедуры, имели достоверно более существенное (на 72,7%) снижение сывороточного уровня бета-2-микроглобулина по сравнению с пациентами, получавшими стандартный гемодиализ на низкопоточных мембранах (на 49,7%).

мышц амилоидом, – это патогномичный симптом AL-амилоидоза, который встречается примерно у 20% пациентов и нередко сочетается с псевдогипертрофией других групп поперечно-полосатой мускулатуры. В тяжелых случаях макроглоссия не только затрудняет прием пищи и речь, но и приводит к обструкции дыхательных путей [3]. При AA-амилоидозе она не развивается.

Среди других органных поражений при амилоидозе известны поражение щитовидной железы с развитием клинической картины гипотиреоза (AL-амилоидоз), надпочечников с появлением симптомов их недостаточности (чаще при AA-амилоидозе), экзокринных желез, приводящее к возникновению сухого синдрома, лимфаденопатия. Редким проявлением, описанным при AL- и ATTR- амилоидозе, бывает поражение глаз.

Диагностика амилоидоза

Предполагаемый на основании клинических и лабораторных данных амилоидоз необходимо подтвердить морфологически обнаружением амилоида в биоптатах тканей.

При подозрении на AL-тип амилоидоза рекомендуют производить пункцию костного мозга. Подсчет плазматических клеток и окраска пунктата на амилоид позволяют не только диагностировать амилоидоз, но и диф-

ференцировать первичный и ассоциированный с миеломой варианты AL-амилоидоза. Положительный результат исследования костного мозга на амилоид отмечают у 60% больных AL-амилоидозом.

Простой и безопасной диагностической процедурой считают аспирационную биопсию подкожной жировой клетчатки, при которой выявляют амилоид в 80% случаев AL-амилоидоза. К преимуществам этой процедуры, кроме информативности, относят также редкость развития кровотечений, что позволяет использовать этот метод у больных с нарушениями свертывания крови (больные первичным амилоидозом нередко имеют дефицит X фактора свертывания, при котором могут развиваться геморрагии [8]).

Наиболее часто для диагностики разных типов амилоидоза проводят биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени. Биопсия слизистого и подслизистого слоев прямой кишки позволяет выявить амилоид у 70% больных, а биопсия почки – практически в 100% случаев. У пациентов с синдромом запястного канала исследование на амилоид необходимо подвергать ткань, удаленную при операции декомпрессии запястного канала.

Биопсийный материал для выявления амилоида необходимо окрашивать конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете для выявления способности к двойному лучепреломлению. Современная морфологическая диагностика амилоидоза включает не только обнаружение, но и типирование амилоида, поскольку тип амилоида определяет терапевтическую тактику. Для типирования часто применяют пробу с перманганатом калия. При обработке окрашенных конго красным препаратов 5%-ным раствором перманганата калия AA-тип амилоида теряет окраску и утрачивает свойство двойного лучепреломления, тогда как AL-тип амилоида сохраняет их. Использо-

вание щелочного гуанидина позволяет более точно дифференцировать AA- и AL-амилоидоз.

Наиболее эффективным методом типирования амилоида служит иммуногистохимическое исследование с применением антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и бета-2-микроглобулина) [3, 18].

Лечение амилоидоза

Согласно современным представлениям, целью терапии любого типа амилоидоза является уменьшение количества (или, если возможно, удаление) белков-предшественников для того, чтобы замедлить или приостановить прогрессирование болезни. Неблагоприятный прогноз при естественном течении амилоидоза оправдывает применение некоторых агрессивных лекарственных режимов или других радикальных мер. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью этих видов лечения, включает стабилизацию или восстановление функции жизненно важных органов, а также предотвращение функциональных нарушений, что увеличивает продолжительность жизни больных. Морфологическим критерием эффективности лечения считают уменьшение отложений амилоида в тканях, что в настоящее время можно оценить, применяя радиоизотопную скинтиграфию с сывороточным P-компонентом амилоида. Кроме основных терапевтических режимов, лечение амилоидоза должно включать симптоматические методы, направленные на уменьшение выраженности застойной недостаточности кровообращения, аритмии, отечного синдрома, коррекцию артериальной гипер- и гипотонии.

Целью терапии вторичного амилоидоза служит подавление продукции белка-предшественника SAA [19, 20], что достигается лечением хронического воспаления, в том числе и хирургическим



(секвестрэктомия при остеомиелите, удаление доли легкого при бронхоэктатической болезни, опухоли, туберкулезе).

Особое значение в настоящее время придают терапии ревматоидного артрита, учитывая его лидирующее положение среди причин вторичного амилоидоза. Базисная терапия ревматоидного артрита цитостатическими лекарственными средствами (метотрексатом, циклофосфамидом, хлорамбуцилом) или современными антицитокиновыми средствами (блокаторы эффектов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкины 1 и 6, блокаторы CD20 В-лимфоцитов и др.), назначаемая на длительный срок (более 12 мес.), уменьшает риск развития амилоидоза. У пациентов с уже развившимся амилоидозом это лечение позволяет в большинстве случаев уменьшить клинические проявления амилоидной нефропатии. В результате подобной терапии отмечают снижение выраженности протеинурии, купирование нефротического синдрома, стабилизацию функции почек. У части пациентов удается предотвратить развитие ХПН или замедлить ее прогрессирование, что существенно улучшает прогноз. Об эффективности лечения свидетельствует также нормализация концентрации С-реактивного белка в крови.

Средством выбора для лечения АА-амилоидоза при периодической болезни служит колхицин. При его постоянном приеме можно полностью избежать рецидивирования приступов у большинства больных, предотвращая у них также развитие амилоидоза. При развившемся амилоидозе длительный, возможно пожизненный, прием колхицина в дозе 1,8–2 мг/сут приводит к ремиссии, выражающейся в ликвидации нефротического синдрома, уменьшении или исчезновении протеинурии у больных с нормальной функцией почек. При наличии ХПН начальную дозу лекарственных средств уменьшают в зависимости от величины

клубочковой фильтрации, хотя в случае снижения концентрации креатинина в крови возможно повышение дозы до стандартной. Колхицин также предотвращает рецидив амилоидоза в трансплантированной почке. Больные хорошо переносят данное лекарственное средство. Если эффективность колхицина при амилоидозе в рамках периодической болезни не вызывает сомнений, то имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о его успешном применении у больных вторичным амилоидозом. Кроме колхицина, при АА-амилоидозе применяют диметилсульфоксид, вызывающий резорбцию амилоидных отложений. Однако использование его в высоких дозах (не менее 10 г/сут), необходимых для успешного лечения, ограничено из-за крайне неприятного запаха.

При AL-амилоидозе, как и при миеломной болезни, лечение должно быть направлено на подавление пролиферации клона плазматических клеток для уменьшения продукции ЛЦИ. Наибольший опыт лечения накоплен для мелфалана в сочетании с преднизолоном [21]. Лечение продолжают 7-дневными курсами с интервалом 4–6 недель на протяжении 12–24 месяцев. Доза мелфалана составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки, преднизолона – 0,8 мг/кг массы тела в сутки. У больных с ХПН (скорость клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин) дозу мелфалана уменьшают на 50%. Эта схема лечения характеризуется низким риском осложнений химиотерапии и может применяться у абсолютного большинства больных, даже при наличии тяжелых висцеральных проявлений амилоидоза. Однако эффект этой терапии достигается только у 18–30% больных.

В настоящее время разработан эффективный иммунохимический метод оценки ремиссии плазмноклеточной дискразии у больных амилоидозом – определение свободных ЛЦИ в сыворотке (Freelite). Ранее применявшиеся

методы не позволяли отличить пул свободных ЛЦИ от пула связанных с иммуноглобулинами, что резко снижало чувствительность методов. Благодаря методу Freelite, который базируется на применении антител к скрытым эпитопам ЛЦИ, появилась возможность количественной оценки пула свободных ЛЦИ, впервые были сформулированы критерии нормальной продукции ЛЦИ. В настоящее время во всем мире метод Freelite стал стандартом оценки эффективности терапии и мониторинга течения болезни у больных амилоидозом [22, 23].

С целью повышения эффективности лечения широко применялись попытки лечения более агрессивными схемами химиотерапии с включением винкристина, доксорубина, циклофосфана, мелфалана, дексаметазона в разных комбинациях. Наибольшая эффективность достигнута при химиотерапии с использованием высоких доз. Так, в 1996 г. были опубликованы предварительные результаты (R.L. Comenzo и соавт.) лечения 5 больных AL-амилоидозом внутривенными вливаниями мелфалана в дозе 200 мг/м² поверхности тела с последующим введением аутологичных стволовых клеток (CD34+) крови [24]. Аутологичные стволовые клетки получают методом лейкофереза крови больного после предварительной их мобилизации из костного мозга под влиянием введенного извне гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Однако тяжелый агранулоцитоз и дру-

Усовершенствованная гемодиафильтрация в режиме online – MIXED ГДФ – позволяет существенно увеличить эффективность конвективного транспорта, в том числе перенос средних молекул, в безопасном для пациента режиме.



гие осложнения этой терапии существенно ограничивают применение терапии сверхвысокими дозами мелфалана, в частности, у больных с недостаточностью кровообращения. В последние годы показана высокая эффективность при относительно удовлетворительной переносимости схемы «мелфалан (0,15 мг/кг 4 дня) в сочетании с дексаметазоном (20 мг/сут в 1–4-е и 9–12-е дни)» ежемесячными курсами [25]. В настоящее время эта схема стала первой линией терапии AL-амилоидоза. В качестве второй линии терапии обсуждаются схемы с включением бортезомиба и талидомида [26, 27]. Кардиотоксичность и нейротоксичность этих препаратов не позволяют рекомендовать их в качестве препаратов первой линии выбора, несмотря на высокую эффективность в отношении плазмоклеточной дискразии.

Основной целью лечения А-бета-2-М-амилоидоза является уменьшение поступления в ткани бета-2-микроглобулина. Поскольку способы подавления его продукции в настоящее время отсутствуют, необходимо увеличить клиренс бета-2-микроглобулина путем проведения современных методов очищения крови.

Широко распространено мнение о том, что наиболее эффективным методом выведения бета-2-микроглобулина является трансплантация почки. Эта точка зрения подкреплена высокой эффективностью трансплантации в отношении костных болей, характерных для диализного амилоидоза. В настоящее время установлено, что причиной костных болей, так же как и костных кист, является макрофагальное воспаление, характерное для этого типа амилоидоза. Быстрое исчезновение болей после трансплантации является следствием назначения стероидов и цитостатиков, необходимых для предотвращения отторжения трансплантата и одновременно подавляющих макрофагальное воспаление в зоне депозиции амилоида. На

поздних этапах амилоидогенеза зависимость макрофагального воспаления от поставки бета-2-микроглобулина в ткани снижается, и улучшение клиренса этого белка после трансплантации не предупреждает дальнейшее прогрессирование костных кист и эрозий. Таким образом, трансплантация способна предотвратить прогрессирование диализного амилоидоза только на ранних, в основном доклинических, стадиях амилоидоза [28]. В этой связи в лечении диализного амилоидоза большое значение придается современным диализным технологиям увеличения клиренса бета-2-микроглобулина. При проведении стандартной процедуры гемодиализа с использованием низкопоточных мембран (диффузионная модель) клиренс бета-2-микроглобулина существенно ограничен, так как этот белок по своей массе (11 800 Да) приближается к классу так называемых средних молекул. Однако применение высокопоточных синтетических мембран и сочетание диффузионного механизма очищения крови с конвективным приводят к существенно повышению эффективности выведения бета-2-микроглобулина. Так, было показано, что лечение гемодиализацией в режиме online (режим ГДФ ONLINE предусматривает использование в качестве замещающего раствора сверхчистого диализата, который готовится непосредственно в аппарате для гемодиализа) позволяет добиться значительного снижения постдиализного уровня бета-2-микроглобулина (на 70% и более) [29]. В этой связи наиболее предпочтительным методом гемодиализа с точки зрения профилактики и лечения диализного амилоидоза является высокоэффективная ГДФ ONLINE с использованием синтетических мембран и скоростью подачи замещающего раствора не менее 100 мл/мин. Пациенты, которые получали ГДФ ONLINE с объемом замещения не менее 24 л за 4 часа процедуры, имели достоверно

более существенное (на 72,7%) снижение сывороточного уровня бета-2-микроглобулина по сравнению с пациентами, получавшими стандартный гемодиализ на низкопоточных мембранах (на 49,7%) [30].

Результаты недавно завершеного исследования CONTRAST (CONvective TRANsport Study), посвященного влиянию конвективного транспорта на сывороточный уровень бета-2-микроглобулина, свидетельствуют о том, что через 6 месяцев у пациентов, которым проводится гемодиализация, уровень бета-2-микроглобулина в сыворотке достоверно ниже, чем у пациентов на низкопоточном гемодиализе [31].

Дальнейшие перспективы в развитии гемодиализа во многом связаны с технологическим усовершенствованием и широким распространением методики ГДФ ONLINE в клинической практике. В частности, усовершенствованная техника ГДФ ONLINE – MIXED ГДФ – позволяет существенно увеличить эффективность конвективного транспорта, в том числе переноса средних молекул, в безопасном для пациента режиме [32–34].

Большое значение имеет применение современных синтетических диализных мембран, которые способны адсорбировать значительные количества бета-2-микроглобулина, в результате чего концентрация этого белка в крови в течение процедуры гемодиализа может снижаться на 30–40% [29]. Разработаны также специальные сорбционные колонки с высокими показателями очищения крови от бета-2-микроглобулина, однако их широкое применение сдерживается высокой себестоимостью [35–37].

Поскольку важным компонентом диализного амилоидоза является макрофагальное воспаление, большое значение имеет использование высокоочищенных растворов для приготовления диализата. G. Lonnemann и другие исследователи сообщают о том, что применение ультрачистых



диализных жидкостей во время лечения конвективными методами позволяет снизить частоту синдрома запястного канала на 50% [37, 38].

В качестве симптоматической терапии больным диализным амилоидозом может быть рекомендовано местное применение стероидных мазей при болях, в литературе обсуждаются также показания к применению стероидов внутрь и в инъекциях, однако их использование ограничено из-за тяжелой ренальной остеодистрофии. В этой связи представляется перспективным применение у таких больных современных препаратов, подавляющих эффекты фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и интерлейкина-6.

Средством выбора для лечения ATTR-амилоидоза служит трансплантация печени, при которой удается удалить источник синтеза амилоидогенного предшественника. Трансплантация печени существенно задерживает прогрессирование амилоидоза, в первую очередь нервной системы [39]. В то же время накопленные депозиты амилоида в тканях, в особенности в сердце, способны адсорбировать также и нормальный транстиретин и тем самым способствовать дальнейшему прогрессированию амилоидоза [6]. В этой связи в настоящее время широко обсуждаются возможности стабилизации нормального транстиретина и предотвращения его амилоидогенности с помощью фармакологических препаратов (diflunisal) [40].

Поскольку ХПН служит одной из основных причин смерти больных системным амилоидозом, проведение гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа позволяет улучшить прогноз этих пациентов, в частности, выживаемость этих больных связывают с уровнем бета-2-микроглобулина [41–43].

Выживаемость больных амилоидозом при проведении гемодиализа, независимо от типа амилоидоза, сопоставима с вы-

живаемостью больных другими системными заболеваниями и сахарным диабетом. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ имеет некоторые преимущества перед гемодиализом, поскольку нет необходимости в постоянном сосудистом доступе, отсутствует артериальная гипотония во время процедуры диализа, а у больных с AL-типом амилоидоза во время процедуры возможно удаление легких цепей иммуноглобулинов.

Трансплантация почки одинаково эффективна при обоих типах системного амилоидоза. Пятилетняя выживаемость больных и трансплантата составляет 65 и 62% соответственно и сопоставима с таковыми показателями других групп больных с ХПН. Трансплантация почки показана больным с медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ. Амилоидоз в трансплантированной почке возникает, по разным данным, примерно у 30% больных, однако он служит причиной потери трансплантата всего у 2–3% пациентов.

Прогноз при амилоидозе

Амилоидоз характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Прогноз заболевания зависит от типа амилоида, степени вовлечения различных органов, главным образом сердца и почек, наличия и характера предрасполагающего заболевания.

Наиболее серьезен прогноз при AL-амилоидозе. По данным клиники Мейо, средняя продолжительность жизни больных этим типом амилоидоза составляет лишь 13,2 мес., 5-летняя выживаемость – 7%, 10-летняя – всего 1%. При этом самая низкая продолжительность жизни отмечена у пациентов с застойной недостаточностью кровообращения (6 мес.) и ортостатической артериальной гипотонией (8 мес.) [2, 44, 45]. Наиболее частыми причинами смерти больных с AL-типом амилоидоза бывают сердечная недостаточность и нарушения

Исследование CONTRAST

продemonстрировало, что через 6 месяцев у пациентов, которым проводилось лечение ГДФ ONLINE, уровень бета-2-микроглобулина в сыворотке был достоверно ниже, чем у пациентов на низкопоточном гемодиализе.

ритма сердца (48%), уремии (15%), сепсис и инфекции (8%). Несмотря на то что смерть от уремии отмечают значительно реже, чем от кардиальных причин, ХПН разной степени выраженности регистрируют более чем у 60% умерших.

Прогноз при AA-амилоидозе более благоприятен и зависит, главным образом, от характера предрасполагающего заболевания и возможности его контроля. Средняя продолжительность жизни больных с этим типом амилоидоза от момента верификации диагноза составляет 30–60 мес. (большая при вторичном амилоидозе, меньшая при амилоидозе в рамках периодической болезни). Эффективное лечение предрасполагающих заболеваний, в том числе полное излечение туберкулеза или хронических нагноений, не исключает возможности развития амилоидоза в дальнейшем, однако замедляет его прогрессирование, улучшая прогноз. Эффективная терапия ревматоидного артрита позволяет продлить течение амилоидной нефропатии, замедляя наступление ХПН. Основной причиной смерти больных AA-типом амилоидоза служит почечная недостаточность.

Достижения последних лет в изучении проблемы амилоидоза, позволившие сформулировать четкие критерии классификации клинических форм амилоидоза и подходы к лечению, дали возможность существенно улучшить прогноз больных разными типами амилоидоза. 🌐

Литература
→ С. 69



Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии

¹ Университетская
клиническая больница
№ 3 ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России,
консультативно-
поликлиническое
отделение

² НИИ уронефрологии
и репродуктивного
здоровья ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, отдел
нефрологии

³ ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
терапии
и профзаболеваний
МПФ

К.м.н. Л.Ю. МИЛОВАНОВА¹, д.м.н. Ю.С. МИЛОВАНОВ²,
д.м.н., проф. Л.В. КОЗЛОВСКАЯ³

В статье обсуждаются подходы к оптимизации стратегии применения препаратов, стимулирующих эритропоэз, при хронической болезни почек. Представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований успешного применения эритропоэтина длительного действия – препарата Мирцера – в лечении нефрогенной анемии.

Анемия относится к модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек (ХБП). Коррекция анемии, особенно ранняя, еще на додиализном этапе, не только улучшает качество жизни больных, но и может замедлить прогрессирование ХБП и предупредить сердечно-сосудистые осложнения на этапе регулярного гемодиализа (ГД) [1–8]. В этой связи коррекция нефрогенной анемии остается важным и обязательным компонентом лечения больных ХБП.

Стандартная практика ведения анемии при ХБП претерпела значительные изменения

после опубликования в 2007 г. пересмотренных рекомендаций рабочей группы National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI). Согласно новым данным, целевой уровень гемоглобина (Hb) почечных больных, получающих препараты, стимулирующие эритропоэз (erythropoiesis stimulating agents, ESAs), в целом должен составлять 11–12 г/дл (не более 13,0 г/дл), «поскольку возможности причинения вреда от высокого Hb превышают потенциальную пользу от улучшения качества жизни и снижения частоты трансфузий» [8–13]. Длительно существующий низкий уровень Hb (< 11 г/дл) до

начала применения эпоэтина, а также продолжительный период достижения целевого уровня Hb 11–12 г/дл увеличивает риск госпитализаций и летального исхода [14–23]. Однако, по мнению большинства исследователей, значительную трудность представляет удержание пациентов в узком коридоре целевого Hb [15, 24–29]. Именно поэтому важной задачей терапии анемии у больных ХБП является уменьшение колебаний (вариабельности) фактического уровня гемоглобина от оптимального целевого диапазона уровня Hb в сторону как снижения, так и повышения.

Одним из подходов к решению этой задачи может быть применение эпоэтинов длительного действия, в частности нового представителя эпоэтинов – активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль) – эпоэтина бета (препарат Мирцера). Препарат третьего поколения Мирцера отличается от стимулятора эритропоэтина короткого действия эпоэтина бета наличием бо-



лее длинной полимерной цепочки в структуре своей молекулы [30]. По молекулярной массе Мирцера примерно в 2 раза превосходит стандартный эритропоэтин. Пониженное сродство к рецепторам эритропоэтина и более длительное взаимодействие с ними обеспечивают постоянную стимуляцию эритропоэза. Мирцера характеризуется самым длительным периодом полувыведения среди всех ESAs (табл.) [31–34], что позволяет увеличить интервал дозирования и приводит к плавному росту уровня Hb и его стабильному контролю на фоне поддерживающей терапии. Следует отметить, что внутривенные и подкожные введения препарата биоэквивалентны.

При терапевтических концентрациях стимуляторов эритропоэза короткого действия возможно насыщение рецепторов эритропоэтина; при этом не обязательно происходит активация дополнительных рецепторов. За счет короткого периода выведения несвязанные молекулы эпоэтина быстро удаляются из организма, не оказывая воздействия на рецепторы. Кроме того, внутриклеточный ответ на эритропоэтины продолжается в течение нескольких минут после освобождения лигандов из комплекса с рецепторами, поэтому для стимуляции эритропоэза стойкое связывание с рецепторами не требуется [35]. В то же время длительный период полувыведения и особенности взаимодействия с рецепторами препарата Мирцера обеспечивают более продолжительный эффект по сравнению с эпоэтинами короткого действия, определяя более высокую общую активность Мирцеры в лечении нефрогенной анемии.

Эффективность Мирцеры в лечении анемии у больных с ХБП изучалась в 4 исследованиях II фазы и 6 исследованиях III фазы. В целом в эти исследования, проводившиеся в 369 центрах Европы (в том числе в РФ), Америке, Азии, Африке, Австралии и Новой Зеландии, были включены

2700 пациентов, среди которых 1789 получали Мирцеру [36–47]. Полученные данные исследований II фазы позволили выбрать стартовые дозы для исследований III фазы и подтвердили возможность введения препарата с длительными интервалами. Результаты 6 открытых рандомизированных исследований III фазы показали безопасность и эффективность подкожного и внутривенного применения препарата Мирцера с кратностью введения до 1 раза в месяц как в фазу коррекции (ARCTOS, AMICUS) [34, 46], так и поддерживающей терапии анемии (MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA).

С целью изучения эффективности препарата Мирцера в сравнении с другими стимуляторами эритропоэза в исследовании AMICUS пациенты контрольной группы получали эпоэтин альфа или эпоэтин бета, а в исследовании ARCTOS – дарбэпоэтин альфа. Эффективность препарата Мирцера (1 раз в 2 недели) при коррекции анемии у диализных больных и больных на додиализном этапе подтверждена высокой частотой ответа на лечение – 97,5% в исследовании ARCTOS и 93,3% в исследовании AMICUS. В течение первых 8 недель исследования ARCTOS доля пациентов, у которых отмечалось повышение уровня Hb более 13,0 г/дл, в группе дарбэпоэтина альфа была намного выше, чем в группе Мирцеры (соответственно 33,5% и 12,4%; $p < 0,0001$). Различия сохранялись на протяжении фазы подбора дозы и оценки ответа на лечение. В течение 28 недель доля паци-

Мирцера – это единственный препарат, который может вводиться один раз в месяц, обеспечивая стабильный и стойкий контроль уровня гемоглобина. Целевые значения достигаются независимо от предыдущего применения других стимуляторов эритропоэза, а также от возраста и пола больных и сопутствующих заболеваний.

ентов, у которых отмечено повышение уровня Hb более 13,0 г/дл, составила 80,6% и 67,7% в группах соответственно ($p < 0,0082$) [30]. Следовательно, применение Мирцеры позволяло у большего числа больных поддерживать уровень Hb в узком целевом диапазоне 11–12 мг/дл.

В исследованиях MAXIMA, PROTOS, STRIATA, RUBRA подтверждено, что поддерживающая терапия препаратом Мирцера в течение года по эффективности не уступает применению других стимуляторов эритропоэза и позволяет удерживать уровень Hb в пределах целевых значений у больных с ХБП [30, 48].

При прямом переходе с эритропоэтинов короткого действия на лечение стимулятором эритропоэза длительного действия Мирцера удавалось сохранить стабильный уровень Hb, при этом число инъекций Мирцеры могло составлять 12 в год. При анализе подгрупп было установлено, что внутривенное или подкож-

Таблица. Периоды полувыведения ($M \pm m$, ч) различных препаратов, стимулирующих эритропоэз

Препарат	Способ введения	
	внутривенно	подкожно
Мирцера [32]	133 ± 9,8	137 ± 21,9
Эпоэтин альфа [33]	6,8 ± 0,6	19,4 ± 2,5
Эпоэтин бета [33]	8,8 ± 0,5	24,2 ± 2,6
Дарбэпоэтин альфа [34]	25,3 ± 2,2	48,8 ± 5,2



ное введение препарата Мирцера при введении один раз в месяц обеспечивает стабильный контроль Hb, который не зависит от возраста, пола, способа введения предшествующих стимуляторов эритропоэза и наличия сахарного диабета [18, 30, 37]. Способность препарата Мирцера восстанавливать и поддерживать стабильный уровень Hb у больных с различными стадиями ХБП в сочетании с уменьшением кратности введения препарата обеспечивает предсказуемый контроль его уровня и упрощает лечение анемии для врачей и пациента.

По безопасности препарат Мирцера сопоставим с другими стимуляторами эритропоэза. В клинических исследованиях частота и характер нежелательных явлений были сходными при применении Мирцеры и эпоэтина альфа, эпоэтина бета и дарбэпоэтина альфа [30]. Большинство нежелательных реакций при лечении Мирцерой по сравнению с эпоэтином бета были легкими или умеренными: артериальная гипертония (у 13% и 14% пациентов соответственно), диарея (у 11% и 11% пациентов), назофарингит (у 11% и 10%). Частота серьезных нежелательных явлений при лечении препаратом Мирцера была несколько ниже, чем в группе сравнения (соответственно 37% и 40%) [30]. В то же время на фоне лечения Мирцерой относительно чаще встречались пневмония (соответственно 2,4% и 3,1%) и инфаркт миокарда (1,7% и 1,9%).

В соответствии с рекомендациями по применению стимулятора эритропоэза длительного действия Мирцера, во время лечения следует постоянно мониторировать артериальное давление, добиваясь его контроля [34]. Пациентов целесообразно информировать о важности регулярного приема гипотензивных препаратов и соблюдения диеты. Если артериальное давление плохо контролируется с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов, то следует снизить дозу препарата Мирцера

Возможность стабильного контроля уровня гемоглобина при минимальном числе инъекций — это главное преимущество препарата Мирцера. Применение Мирцеры в лечении анемии позволяет снизить риск инъекционных осложнений, повысить качество жизни больных, способствовать замедлению темпов прогрессирования хронической болезни почек и в конечном счете уменьшить затраты на лечение.

или отменить его [49]. В клинических исследованиях препарата Мирцера примерно у 27% больных на додиализном этапе ХБП и 26% больных, получавших лечение диализом, потребовалось усилить гипотензивную терапию. У некоторых больных с ХБП при лечении препаратом Мирцера, как и другими стимуляторами эритропоэза, развивались гипертоническая энцефалопатия и/или судороги [30, 36, 37].

Безопасность препарата Мирцера в достаточной мере не оценена у больных с гемоглобинопатиями, кровотечениями, судорожным синдромом, числом тромбоцитов $> 500 \times 10^9/\text{л}$, активностью системного заболевания, опухолями, поэтому в таких случаях следует соблюдать осторожность при применении препарата [34].

По данным U. Saureising и соавт., опубликованным в 2007 г. [50], стоимость лечения анемии препаратами короткого действия (инъекции 3 р/нед) в центре гемодиализа Германии составляла в среднем 17 000€/100 больных, в Великобритании — 18 379€/100 больных (без учета стоимости эпоэтинов). Было рассчитано, что в случае замены эпоэтинов короткого действия стимулятором эритропоэза длительного действия Мирцера (инъекции 1 р/мес) расходы на лечение анемии в центре гемодиализа Германии могли бы снизиться на 58%, а в Великобритании — на 35%.

Таким образом, Мирцера — это единственный препарат, который может вводиться один раз в месяц, обеспечивая стабиль-

ный и стойкий контроль уровня Hb независимо от предыдущего применения других стимуляторов эритропоэза. В фазу коррекции введение препарата Мирцера каждые две недели приводило к плавному и постоянному росту уровня Hb, целевые значения достигались у 97,5% пациентов. У больных, получавших стимуляторы эритропоэза короткого действия, установлена возможность прямого перехода на применение Мирцеры 1 раз в месяц. При этом стабильный контроль уровня Hb отмечался как при внутривенном, так и при подкожном введении препарата вне зависимости от возраста и пола больных и сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях переносимость препарата Мирцера пациентами с ХБП была хорошей, причем профиль безопасности был сопоставим с таковым эпоэтинов альфа, бета и дарбэпоэтина альфа. Возможность стабильного контроля уровня Hb при снижении числа инъекций дает преимущество препарату Мирцера перед другими препаратами, стимулирующими эритропоэз, в лечении анемии у пациентов. Кроме того, сокращение числа инъекций позволяет освободить время медперсонала, снизить риск инъекционных осложнений, повысить качество жизни больных и способствовать замедлению темпов прогрессирования ХБП. Применение препарата Мирцера в лечении анемии у больных различными стадиями ХБП с анемией дает возможность в конечном счете уменьшить затраты на лечение. ☺

НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ

ЭФФЕКТИВНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ
НА ВСЕХ СТАДИЯХ ХБП^{1,2}

ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ
ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО
УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА^{3,4,5}

Мирцера® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета)

Регистрационный номер: ЛСР-002182/08; ЛСР-003049/09. Фармакотерапевтическая группа: Гемопоза стимулятор. **Показания:** Анемия при хронической почечной недостаточности (по классификации NKF K/DOQI – при хроническом заболевании почек). **Клиническая эффективность:** У 97,5% пациентов с хроническими заболеваниями почек, не находящихся на диализе, при терапии Мирцерой отмечена коррекция анемии. У 93,3% пациентов с хроническими заболеваниями почек, при терапии Мирцерой отмечена коррекция анемии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или к любому другому компоненту препарата. Неконтролируемая артериальная гипертензия. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **Побочные действия:** артериальная гипертензия (часто), тромбоз шунта (редко), головная боль (редко), приливы (очень редко), гипертензивная энцефалопатия (очень редко), реакции гиперчувствительности (очень редко).

Внимание! Имеются другие противопоказания и побочные действия препарата. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата Мирцера.

1. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 337-347.

2. Am J Kid Dis 2007; 50(6): 989-1000.

3. Lancet 2007; 370: 1415-21.

4. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 637-646.

5. Инструкция по медицинскому применению препарата МИРЦЕРА®.

МИРЦЕРА
метоксиполиэтиленгликоль - эпоэтин бета

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва,
Трубная площадь, дом 2,
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru





Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного) гиперпаратиреоза

Д.м.н., проф. О.Н. ВЕТЧИННИКОВА

В статье обобщен опыт использования препаратов D-гормона и кальцимитетиков в терапии гиперпаратиреоза у больных, находящихся на диализе. Рассмотрен механизм действия этих классов препаратов, приведены результаты клинических исследований их эффективности у больных с легким, умеренно тяжелым и тяжелым течением гиперпаратиреоза. Автором предложены эффективные схемы лечения с целью достижения удовлетворительного контроля состояния кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, а также предупреждения прогрессирования и развития тяжелого гиперпаратиреоза на всех этапах заместительной почечной терапии у больных с хроническими заболеваниями почек.

Хорошо известно, что существует тесная связь между хроническими прогрессирующими заболеваниями почек и патологическими изменениями скелета. Имеющиеся данные подтверждают наличие взаимодействия между сопутствующими почечной недоста-

точности нарушениями кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В 2006 г. в международной программе «Заболевания почек: улучшение мировых результатов лечения» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) был предло-

жен принципиально новый термин для обозначения установленной взаимосвязи – «хроническая болезнь почек – минерально-костные нарушения (ХБП-МКН)» [1]. Распространенным, имеющим серьезные последствия вариантом течения ХБП-МКН является вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ). Это полиорганное полисистемное заболевание, к патогенетическим факторам которого относятся возникающие при снижении функции почек задержка в организме неорганического фосфата, гипокальциемия, нарушение метаболизма D-гормона (кальцитриола) и аномальный кальциемический ответ кости на действие паратиреоидного гормона (ПТГ) [2]. У диализных больных риск возникновения и/или прогрессирования ГПТ не только сохраняется, но и возрастает пропорционально длительности лечения. Судить о распространенности ГПТ в диализных центрах, в том



Таблица 1. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза и нарушений кальций-фосфорного обмена у диализных больных

Диализный центр	Дата исследования	Число больных	Гиперпаратиреоз, % (KDOQI)			Гиперпаратиреоз, % (KDIGO)			Гиперфосфатемия, %		Гипокальциемия, %	
			Всего	Легкий и среднетяжелый**	Тяжелый***	Всего	Легкий и среднетяжелый**	Тяжелый***	KDOQI	KDIGO	KDOQI	KDIGO
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ	2004 г.* (I–II полугодие)	104	52	46	6	–	–	–	87	–	21	–
Отделение гемодиализа МОНИКИ	2011 г.* (I полугодие)	68	57	42	15	21	6	15	60	82	44	69
Отделение перитонеального диализа МОНИКИ	2011 г.* (I полугодие)	100	59	47	12	45	33	12	39	67	43	59
Отделение амбулаторного гемодиализа Московской области	2012 г.* (I полугодие)	71	69	48	21	54	33	21	31	48	6	21

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – «Инициатива качества лечения заболеваний почек».

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes – «Заболевания почек: улучшение мировых результатов лечения».

* Используются средние значения в крови паратиреоидного гормона (ПТГ), кальция и фосфора за указанный период.

** ПТГ < 1000 пг/мл.

*** ПТГ ≥ 1000 пг/мл.

числе отечественных, довольно сложно. Это связано и с тем, что ведущие в этой области эксперты («Инициатива качества лечения заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI и KDIGO)) рекомендуют различные целевые уровни в крови ПТГ, кальция и фосфора, и с тем, что в России повсеместное определение этих биохимических маркеров минерально-костных нарушений затруднено [3–8].

Проведенный нами анализ частоты и тяжести ГПТ, а также частоты нарушений со стороны кальций-фосфорного обмена в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом в нескольких центрах Московской области, свидетельствует о достаточно высокой распространенности этих состояний – от трети до половины пациентов нуждаются в профилактике развития и лечении ГПТ и сопутствующих

расстройств кальций-фосфорного обмена (табл. 1).

Терапевтическая тактика при вторичном ГПТ заключается в комплексном воздействии на основные патогенетические механизмы заболевания. Важное место в лечебном процессе занимают современные лекарственные средства – препараты D-гормона и кальцимитетики, имеющие различный механизм действия (табл. 2). Далее в статье нами обобщен собственный опыт использования этих классов препаратов в лечении ГПТ у диализных больных.

Препараты D-гормона в лечении ГПТ

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов D-гормонов (кальцитриол, его синтетический аналог альфакальцидол) для лечения вторичного ГПТ, свидетельствующий об обратном развитии как

лабораторных, так и костных нарушений на фоне лечения [4, 9–11]. Назначение этих препаратов приводило к снижению в крови уровня ПТГ, стабилизации или росту массы костной ткани. Увеличение параметров костеобразования и минерализации новообразованной костной ткани, уменьшение показателей резорбции, активизация пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников остеобластов подтверждались данными гистоморфометрии и изучения клеточных культур. Лечебный эффект кальцитриола и его синтетических аналогов связан, во-первых, с повышением плотности рецепторов к витамину D, расположенных на поверхности паратириоцитов (что восстанавливает чувствительность околотитовидных желез к сывороточному кальцию), а во-вторых, со снижением резистентности костей к действию ПТГ. Подавляя транскрипцию гена ПТГ



Таблица 2. Механизмы лечебного действия активных форм витамина D и цинакалцета

Препарат	Механизм действия
Препараты D-гормона (неселективные)	<ul style="list-style-type: none"> Активация рецепторов витамина D, расположенных на поверхности паратириоцитов, клеток кишечника и клеток костей Восполнение дефицита D-гормона
Препараты D-гормона (селективные)	<ul style="list-style-type: none"> Активация рецепторов к витамину D, расположенных на поверхности паратириоцитов Восполнение дефицита D-гормона
Цинакалцет	Аллостерическая модуляция кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности паратириоцитов

и тем самым замедляя избыточную пролиферацию паратиреоидных клеток, кальцитриол и его синтетические аналоги приводят к уменьшению объема гиперплазированных околощитовидных желез [12].

Помимо околощитовидных желез, органами-мишенями активных форм витамина D являются тонкий кишечник, где увеличивается абсорбция потребляемых с пищей кальция и фосфора, и кости, в которых усиливаются резорбтивные процессы. Если небольшое увеличение концентрации кальция в крови у больных с гипокальциемией является патогенетическим действием препа-

ратов, то чрезмерное – побочным. Кроме того, бесконтрольное применение активных форм витамина D может привести к развитию низкообменного заболевания костей – адинамической костной болезни. Тем не менее, несмотря на высокий риск побочных эффектов, активные формы витамина D до недавнего времени широко использовались в лечении почечного ГПТ [3, 9, 13].

Проведенное нами сравнительное клиническое проспективное исследование, включившее 58 пациентов, получающих заместительную терапию перитонеальным диализом, продемонстрировало достаточно высокую эффектив-

ность препаратов D-гормона (кальцитриол, альфакальцидол) в лечении и предупреждении прогрессирования вторичного ГПТ. В основную группу вошли 34 пациента, из них 23 пациента с ГПТ легкого течения и 11 пациентов с ГПТ умеренно тяжелого течения. Группу сравнения составили 24 человека, из них 15 пациентов с ГПТ легкого течения и 9 больных с ГПТ умеренно тяжелого течения. Были проанализированы результаты клинического, лабораторного и инструментального исследований на протяжении 2 лет (табл. 3). К концу наблюдения в группе пациентов, регулярно принимавших препараты D-гормона, уменьшение интенсивности / исчезновение болевого синдрома было зарегистрировано у 85% пациентов, в группе сравнения – нарастание интенсивности или появление болевого синдрома у 62,5%. Среднее снижение уровня ПТГ через 6 месяцев составило 18%, через 1 год – 35%; среднее снижение активности щелочной фосфатазы – соответственно 8% и 18%. Через 1 год в основной группе число па-

Таблица 3. Динамика интенсивности костно-суставного болевого синдрома, лабораторных показателей и минеральной плотности костной ткани в дистальном отделе предплечья у перитонеальных больных, получавших и не получавших препараты D-гормона

Показатель	До лечения		Через 6 месяцев лечения		Через 12 месяцев лечения		Через 24 месяца лечения	
	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 34)	ГС (n = 24)	ОГ (n = 27)	ГС (n = 19)
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	610 ± 176	476 ± 109	487 ± 158	531 ± 148	396 ± 137	723 ± 167	293 ± 107*	970 ± 213*
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1*	1,0 ± 0,1
Кальций общий (корригированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,1*	2,1 ± 0,1	2,2 ± 0,1*	2,1 ± 0,2
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,6 ± 0,2*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,4 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,8 ± 0,2	4,8 ± 0,3	5,1 ± 0,2	5,0 ± 0,3	4,8 ± 0,3	5,5 ± 0,3
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л (норма 30–290)	259 ± 41	225 ± 53	229 ± 52	285 ± 68	196 ± 57*	354 ± 61	169 ± 39*	330 ± 47
Болевой синдром, баллы	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,9	1,4 ± 0,7	1,9 ± 0,8	1,0 ± 0,8	2,1 ± 1,0	0,4 ± 0,3*	3,0 ± 0,5*
МПКТ дистального отдела костей предплечья, Т-критерий, SD	-1,0 ± 0,9	-1,1 ± 0,4	–	–	-0,8 ± 0,6	-1,4 ± 0,5	-0,6 ± 0,5*	-1,9 ± 0,7*

ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

* Различия достоверны по отношению к исходным данным (p < 0,05).



циентов с целевым уровнем ПТГ увеличилось на 32,4%, в то время как в группе сравнения – уменьшилось на 37,5%. В основной группе сывороточные концентрации кальция и фосфора демонстрировали однонаправленную тенденцию к повышению, в группе сравнения – такую же для фосфора и противоположно направленную для кальция. Через 1–2 года наблюдения сывороточная концентрация фосфора в основной группе увеличилась на 5–10%, в группе сравнения – на 14–24%, кальций-фосфорное произведение – соответственно на 9–16% и 9–20%. Сравнение результатов динамической денситометрии дистального отдела костей предплечья и рентгенографии кистей подтверждало эффективность препаратов D-гормона в профилактике и лечении ГПТ.

За все время наблюдения гиперкальциемия и гиперфосфатемия, потребовавшие временного уменьшения дозировки или отмены препарата, регистрировались соответственно у 6% и 79% больных через один год лечения и у 11% и 74% больных через 2 года лечения. У 4 больных, длительно принимавших альфакальцидол, данные клинико-рентгено-лабораторного обследования соответствовали адинамической костной болезни. После коррекции дозы препарата (временной отмены и затем назначения в меньшей дозе) у 3 из них (4-й больной отказался отменять прием альфакальцидола) отмечено увеличение плазменной концентрации ПТГ до целевого уровня и активности щелочной фосфатазы. У 1 больного развились деформация, дефирация и ограничение подвижности правого плечевого сустава. При рентгенографии сустава определялись признаки периартикулярно расположенных депозитов кальция, регрессировавших после отмены карбоната кальция и альфакальцидола.

Таким образом, результаты представленного исследования убедительно демонстрируют, что у диализных больных неселективные

Таблица 4. Динамика показателей костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у гемодиализных больных в процессе лечения парикальцитолом (n = 10)

Показатель	Длительность лечения парикальцитолом, мес.			
	0	1	2	3
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	738 ± 255	687 ± 238	651 ± 349	561 ± 448
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	116 ± 62	136 ± 99	127 ± 87	112 ± 71
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*
Кальций общий (корригированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,3
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,3*	1,8 ± 0,4*	2,0 ± 0,3*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	3,5 ± 0,6	4,3 ± 1,1*	4,2 ± 1,1*	4,6 ± 1,0*
Магний, ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1

* Различия достоверны по отношению к исходным данным (p < 0,05).

аналоги D-гормона эффективны для профилактики развития, а также лечения и предупреждения прогрессирования легкого и умеренно выраженного ГПТ, не сопровождающегося гиперкальций- и гиперфосфатемией. Регулярный прием этих препаратов приводит к нормализации кальциевого баланса, снижению и достижению целевого уровня ПТГ в крови, то есть обеспечивает патогенетическое воздействие. На этом фоне улучшается костный метаболизм, минимизируется потеря и происходит увеличение костной минеральной массы. Однако присущие данному классу препаратов побочные эффекты, такие как гиперфосфатемия, встречаются достаточно часто, гиперкальциемия и избыточное подавление функции околотитовидных желез – реже.

Стремление нивелировать нежелательные явления, свойственные препаратам D-гормона, привело к созданию новой группы лекарственных средств, обладающих селективной активацией рецепторов витамина D, расположенных на поверхности главных клеток околотитовидных желез. Доклинические и клинические испытания показали: насколько

ко эти препараты активны в отношении подавления секреции ПТГ, настолько они неактивны в отношении всасывания кальция и фосфора в кишечнике и резорбции их из костей [14]. Среди селективных активаторов рецепторов витамина D наиболее широкое клиническое применение в лечении ГПТ приобрел парикальцитол. Опыт его использования за рубежом составляет 10 лет, за которые препарат доказал свою клиническую и экономическую эффективность. В более ранних зарубежных публикациях и данных недавних отечественных исследований всесторонне представлены все аспекты применения парикальцидола при вторичном ГПТ [15–19].

В России парикальцитол зарегистрирован в 2010 г., опыт его применения накапливается. Было проведено 12-недельное исследование влияния парикальцидола на параметры костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена у 10 гемодиализных больных с легким (n = 5), умеренно тяжелым (n = 3) и тяжелым (n = 2) течением ГПТ (табл. 4). Парикальцитол вводился внутривенно в конце каждого сеанса гемодиализа в дозе 5 мкг.



Таблица 5. Динамика показателей костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена в процессе лечения цинакалцетом у диализных больных

Параметр	Длительность лечения цинакалцетом, мес.			
	0 (n = 40)	6 (n = 35)	12 (n = 31)	24 (n = 21)
Концентрация паратиреоидного гормона, пг/мл	1294 ± 588	767 ± 419*	475 ± 133*	367 ± 103*
Активность щелочной фосфатазы (общая), Ед/л	209 ± 177	207 ± 185	163 ± 115	91 ± 48*
Кальций (ионизированный), ммоль/л	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*
Кальций общий (корректированный на сывороточный альбумин), ммоль/л	2,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2*	2,0 ± 0,2*	2,1 ± 0,2*
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,2*	1,9 ± 0,4*	1,8 ± 0,3*
Кальций × фосфор, ммоль ² /л ²	4,5 ± 1,3	3,9 ± 1,2*	3,8 ± 0,9*	3,8 ± 0,6*

* Различия достоверны по отношению к исходному уровню (p < 0,05).

Устойчивое (на протяжении 3 месяцев) снижение плазменной концентрации ПТГ с достижением целевого уровня регистрировалось у 6, отсутствие динамики – у 2 и увеличение содержания ПТГ – у 2 больных. Среднее снижение ПТГ к концу срока наблюдения составило 34%, активности щелочной фосфатазы – 3%. Увеличение сывороточной концентрации кальция регистрировалось у всех больных, из них в пределах целевого уровня – у 8; увеличение сывороточной концентрации фосфора выше целевого уровня – у 7 больных. Общий профиль переносимости парикальцитола оказался удовлетворительным. Таким образом, первый опыт применения парикальцитола свидетельствует о перспективности его использования с целью предупреждения прогрессирования и лечения вторичного (почечного) ГПТ у пациентов с целевыми параметрами кальций-фосфорного обмена. В отношении снижения ПТГ препарат не уступает по эффективности неселективным активаторам рецепторов витамина D. Коррекция дозы препарата и/или схемы лечения по результатам мониторинга показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма повысит

устойчивость антигиперпаратиреоидного эффекта препарата.

Цинакалцет в лечении ГПТ

Несколько лет назад в арсенале клиницистов появился новый препарат с принципиально иным антигиперпаратиреоидным механизмом действия – цинакалцет. На сегодняшний день цинакалцет является первым и единственным кальцимиметиком, оказывающим универсальное воздействие на околощитовидные железы. Он вызывает аллостерическую модуляцию кальцийчувствительных рецепторов, расположенных на поверхности главных клеток, и тем самым снижает порог реакции этих рецепторов на внеклеточный кальций. Это обеспечивает регуляцию и точный контроль секреции ПТГ, что приводит к подавлению и обратному развитию гиперплазии околощитовидных желез [20–25]. Доклинические и клинические испытания убедительно продемонстрировали способность цинакалцета не только снижать и длительно удерживать в целевом диапазоне уровень ПТГ в крови и одновременно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена, но и улучшать прочность костной ткани и предупреждать развитие сосудистого и сердечного кальциноза [26–28].

Клиническая эффективность цинакалцета в отношении биохимических маркеров ГПТ (легкого – 16, умеренно тяжелого – 5, тяжелого – 21) продемонстрирована в открытом несравнительном исследовании продолжительностью от 3 до 36 месяцев, включавшем 42 больных на заместительной почечной терапии – гемодиализе (n = 30), перитонеальном диализе (n = 10) – и пациентов с функционирующим почечным трансплантатом (n = 2). Альфа-кальцидол (0,5–0,75 мкг/сут) и карбонат кальция (4–7 г/сут) по показаниям назначались исходно или добавлялись в последующем. К концу 6-го месяца приема цинакалцета плазменная концентрация ПТГ снизилась в среднем на 41 ± 22%, достигнув целевого диапазона у 14 больных, причем степень снижения не зависела от исходной, составив от 0 до 75%. Снижение сывороточной концентрации кальция с развитием гипокальциемии регистрировалось у 46%, снижение сывороточной концентрации фосфора – у 54% больных. Таким образом, частота исходной гиперфосфатемии составила 63%, через 6 месяцев – 35%. Степень снижения уровня в крови кальция и фосфора была тем значительнее, чем выше были начальные значения. К концу первого года лечения целевых уровней ПТГ достигли 28 пациентов, к концу второго – все больные (табл. 5). Гипокальциемия сохранялась в среднем у трети больных. Высокая клиничко-лабораторная эффективность цинакалцета в поддерживающей дозе 15–45 мг/сут установлена у всех (n = 5) больных с вторичным ГПТ, перенесших паратиреоидэктомию, осложнившуюся персистенцией или рецидивированием процесса. Высокая клиничко-лабораторная эффективность цинакалцета также была определена у реципиентов почечного трансплантата, имеющих третичный ГПТ. Достижение целевого уровня биомаркеров ГПТ сопровождалось положительной клинической симптоматикой, выражавшейся



Таблица 6. Терапевтическая эффективность препаратов D-гормона и цинакальцета у диализных больных

Параметр	Препараты D-гормона		Парикальцитол	Цинакальцет	
	12 мес.	24 мес.	12 недель	12 мес.	24 мес.
Достижение целевых значений паратиреоидного гормона, %	71	76	60	90	100
Снижение уровня паратиреоидного гормона	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 610 ± 176 пг/мл 12-й мес.: 396 ± 137 пг/мл Снижение на 35% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 610 ± 176 пг/мл 24-й мес.: 293 ± 107 пг/мл Снижение на 52% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 738 ± 255 пг/мл 12-я нед.: 396 ± 137 пг/мл Снижение на 24% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 1294 ± 588 пг/мл 12-й мес.: 475 ± 133 пг/мл Снижение на 63% 	<ul style="list-style-type: none"> Исходно: 1294 ± 588 пг/мл 24-й мес.: 367 ± 103 пг/мл Снижение на 72%
Изменение фосфатов, кальция сыворотки	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 79% Увеличение кальция до целевых значений – 56% Гиперкальциемия – 6% 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 74% Увеличение кальция до целевых значений – 52% Гиперкальциемия – 11% 	<ul style="list-style-type: none"> Гиперфосфатемия – 70% Увеличение кальция до целевых значений – 0% Гиперкальциемия – 20% 	<ul style="list-style-type: none"> Гипокальциемия – 42% Гипофосфатемия – 0% 	<ul style="list-style-type: none"> Гипокальциемия – 43% Гипофосфатемия – 0%

в уменьшении интенсивности болевого костно-суставного и мышечного синдромов и повышении двигательной активности, а также в отсутствии отрицательной рентгенологической и денситометрической динамики. При повторной денситометрии костей скелета через год средний прирост минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) составил 8%, в дистальном отделе костей предплечья – 6%, в шейке бедренной кости – 5%. Для сравнения: в эти же сроки у пациентов, не получавших лечения цинакальцетом, регистрировалась отрицательная динамика с потерей минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника (L1–L4), в дистальном отделе костей предплечья и в шейке бедренной кости, в среднем составившая соответственно 10%, 11% и 10%. Недостаточный эффект в первые месяцы лечения цинакальцетом отмечен нами у 5 пациентов с тяжелым течением ГПТ, из которых 4 пациентам была выполнена паратиреоидэктомия. Один пациент, отказавшийся от хирургического лечения, вновь вернулся к приему цинакальцета. Через 1,5 года у него отмечена нормализация ПТГ, параметров кальций-фосфорного обмена и уменьше-

ние объема исходно увеличенных правых околощитовидных желез. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности цинакальцета для лечения ГПТ у больных ХПН, получающих заместительную почечную терапию. Препарат обеспечивает хороший и длительный контроль целевых уровней в крови ПТГ и фосфора, назначение же синтетических аналогов D-гормона и карбоната кальция практически исключает развитие гипокальциемии. Удовлетворительный ответ на терапию цинакальцетом при незначительных нежелательных явлениях ожидаем при легком и среднетяжелом течении вторичного ГПТ. Прогнозирование и достижение хорошего результата при тяжелых нарушениях костного и кальций-фосфорного метаболизма представляет определенные трудности. Таким пациентам требуется длительное титрование дозы препарата с подбором поддерживающей дозировки и постоянная коррекция нежелательных явлений. К отдельной категории пациентов, демонстрирующих высокую эффективность цинакальцета, относятся пациенты с персистирующим и рецидивирующим ГПТ, у которых выполнение повторной паратиреоидэктомии может ока-

заться невозможным. Наконец, цинакальцет обеспечивает длительное эффективное лечение третичного ГПТ у реципиентов с удовлетворительно функционирующим почечным трансплантатом, что позволяет избежать хирургического вмешательства.

Заключение

Профилактика развития и лечение вторичного ГПТ – непростая задача для специалистов, занимающихся лечением пациентов с ХПН. Несмотря на отработанную стратегию лечения ГПТ – консервативные способы коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма и оперативное удаление гиперплазированных околощитовидных желез – эта проблема не теряет актуальности. Исследования последних лет, разработка международных рекомендаций по ведению пациентов с расстройствами кальций-фосфорного и костного обмена (KDOQI/KDIGO), а также связь таких нарушений с высокой сердечно-сосудистой смертностью в популяции страдающих хронической болезнью почек служат тому доказательством [1, 8]. Подтверждением значимости данной проблемы в РФ являются и результаты проведенного анализа частоты и тяжести наруше-



Таблица 7. Показания к назначению активных форм витамина D и цинакалцета

Препарат	Показание
Активные формы витамина D	<ul style="list-style-type: none"> ■ Профилактика развития гиперпаратиреоза (при целевых или ниже целевых уровнях кальция и фосфора в крови) ■ Лечение легкого и умеренно тяжелого гиперпаратиреоза (при целевом уровне фосфора в крови) ■ Проведение комбинированной терапии с цинакалцетом
Цинакалцет	<ul style="list-style-type: none"> ■ Лечение легкого, умеренно тяжелого и тяжелого гиперпаратиреоза ■ Лечение третичного гиперпаратиреоза после успешной трансплантации почки ■ Проведение комбинированной терапии в сочетании с активными формами витамина D

ний кальций-фосфорного обмена и ГПТ в нескольких диализных центрах Подмосквья.

Известно, что у диализных больных функция околотитовидных желез напрямую и косвенно связана с сывороточной концентрацией фосфора, в свою очередь, гиперфосфатемия – достаточно распространенное нарушение. Как показывают наши данные, ее частота достигает 31–60% по критериям KDOQI и 48–82% по критериям KDIGO. При этом отсутствие на данном этапе в России широкого выбора фосфат-связывающих препаратов существенно ограничивает применение этой составляющей комплексной терапии ГПТ. Гиперфосфатемия также лимитирует использование неселективных и селективных препаратов D-гормона при их удовлетворительном антигиперпаратиреотическом эффекте. Опыт показывает, что на фоне лечения активными формами витамина D гиперкальциемия развивается редко, а существенно чаще – гиперфосфатемия (табл. 6).

В условиях часто сопутствующей ГПТ гиперфосфатемии предпочтительнее назначение цинакалцета (табл. 6). Благодаря своему уникальному механизму действия и высокой эффективности при лечении вторичного, третичного, персистирующего и рецидивирующего ГПТ цинакалцет займет ведущее место в схемах лечения данного заболевания. Коррекция гипокальциемии – исходной или возникающей в ходе лечения цинакалцетом – не представляет сложности. Она может быть достигнута назначением или увеличением дозы карбоната кальция,

препаратов D-гормона (неселективных и селективных), а также изменением концентрации кальция в диализирующем растворе.

Основными принципами современной медикаментозной терапии ГПТ являются, во-первых, индивидуализация подхода к выбору алгоритма лечения и, во-вторых, использование комбинированной терапии с включением лекарственных препаратов с различным механизмом действия и профилем нежелательных явлений. При планировании схемы лечения ГПТ у конкретного больного следует учитывать следующее: качество и адекватность диализа, уровень в крови маркеров костного метаболизма и кальций-фосфорного обмена, эффективность и стоимость лекарственных препаратов и др. Несмотря на выраженный антигиперпаратиреотический эффект обоих классов лекарственных средств (активные метаболиты витамина D и кальцимитетики), применение их представителей в виде монотерапии в реальной практике будет все-таки ограниченным (табл. 7).

Накопленная к настоящему времени собственная клиническая практика лечения ГПТ у диализных больных и реципиентов почечного трансплантата позволяет прогнозировать более высокую потребность в цинакалцете. Тем не менее современный алгоритм лечения ГПТ в диализной популяции в соответствии с целевыми показателями KDOQI/KDIGO диктует использование комбинации препаратов с различным механизмом действия. Проведение комбинированной терапии оптимально и с точки зрения клини-

ческой, и с точки зрения экономической эффективности, потому что она обеспечит:

- усиление антигиперпаратиреотического эффекта за счет различного лечебного действия препаратов;
- нивелирование нежелательных явлений каждого из препаратов;
- достижение максимального соотношения «эффективность/стоимость».

Последовательность назначения комбинации препаратов может быть разной в зависимости от тяжести ГПТ и расстройства кальций-фосфорного обмена. В отсутствие гиперфосфатемии лечение может начинаться с неселективных или селективных аналогов D-гормона, а при развитии гиперфосфатемии и/или гиперкальциемии дополняться цинакалцетом. Или, наоборот, при исходной не поддающейся коррекции гиперфосфатемии лечение начинают с цинакалцета; в случае развития стойкой гипокальциемии при условии достижения целевого значения фосфора назначаются активные формы витамина D (неселективные или селективные).

Хочется надеяться, что взвешенный подход к выбору лекарственных средств и акцент на комбинации препаратов с различным механизмом действия позволят удовлетворительно контролировать состояние кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, предупреждать прогрессирование и развитие тяжелого ГПТ на всех этапах заместительной почечной терапии и тем самым снизить потребность в хирургическом лечении данного заболевания. ☺

Мимпара® – оцените отличия в терапии



Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macaluso F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Мимпара®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-43. 5. Мимпара® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

ООО "Амген"
123317, Москва, Пресненская наб., 8/1, эт. 7.
Тел.: +7(495) 745-04-78.
Факс: +7(495) 995-19-65

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»



К вопросу о безопасности назначения Экорала у пациентов после аллотрансплантации трупной почки

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

² ГБУЗ «ГКБ № 52» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России, кафедра нефрологии ФПДО

К.м.н. С.В. БАДАЕВА¹, М.В. БАНДУРКО², Е.В. КАЛЬЯНОВА², Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ³, Л.В. СИМОНЯН², к.б.н. Н.Д. ФЕДОРОВА², д.м.н., проф. Н.А. ТОМИЛИНА^{1*}

В статье приведены результаты клинического исследования сравнительной биоэквивалентности оригинального (Неорал) и дженерического (Экорал) препаратов у пациентов с трансплантированной почкой. Было установлено, что препарат Экорал может считаться биоэквивалентным оригинальному циклоспорино, поскольку соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном.

Введение

Биологические эффекты циклоспорина и его селективное действие на Т-клетки и ингибирующее – на продукцию интерлейкина-2 были открыты J.F. Vorel и соавт. в 1970-е гг. [1]. В 1982 г. циклоспорин был введен в протокол иммуносупрессии при трансплантации органов у человека. С 1995 г. оригинальная форма выпуска циклоспорина – Сандимун на масляной основе – была

большой частью замещена микроэмульсией Неоралом, в связи с его более высокой в сравнении с Сандиммуном биодоступностью [2]. По истечении срока действия патента (20 лет) оригинального препарата любая фармацевтическая компания имеет право на воспроизведение дженерика циклоспорина. Так, на начало 2006 г. в Российской Федерации было зарегистрировано более шести аналогов циклоспорина отечест-

венных и зарубежных производителей. В тот период времени в нашей клинике проводились фармакокинетические исследования двух непатентованных аналогов циклоспорина [3].

Главным требованием к воспроизведенному (дженерическому) препарату является подтверждение его биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности»), то есть препарат должен обладать сравнимой биодоступностью при исследовании в сходных экспериментальных условиях [4, 5]. О важности серьезного и всестороннего подхода к изучению эквивалентности дженериков циклоспорина свидетельствует тот факт, что дженерик циклоспорина Sang Cy (SangStat Medical Corporation of Fremont, США) в виде раствора для приема внутрь, прошедший все испытания и зарегистрированный в США в 1997 г., позже был ото-

* Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования лаборанту ГКБ № 52 И.А. Бухариной.



зван с рынка из-за недостаточной биоэквивалентности, так как дополнительные исследования показали, что его всасывание резко снижалось при одновременном приеме с яблочным соком [6]. Главная особенность клинического применения циклоsporина состоит в том, что он относится к группе препаратов «критичной дозы» (critical dose drug), что подразумевает узкий терапевтический диапазон препарата, когда терапевтическая концентрация близка к токсической [5]. Другими словами, недозирование влечет за собой недостаточный иммуносупрессивный эффект и, как следствие, отторжение трансплантата [3, 7], и наоборот, даже небольшое повышение концентрации препарата опасно из-за возможности возникновения нефротоксичности или другой нежелательной реакции [8, 9]. Именно поэтому для дженерических препаратов с узким терапевтическим диапазоном пределы соответствия оригинальному препарату сужены с 80–125% до 90–111% [5]. Так, средние значения и их 90%-ный доверительный интервал (ДИ) исследуемого препарата-дженерика должны соответствовать именно этим пределам соответствующих значений оригинального препарата. Только в этом случае испытуемый препарат циклоsporина может считаться биоэквивалентным оригинальному.

Существует и другая особенность циклоsporина – интер- и интраиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, то есть различия в биодоступности возможны не только у разных больных, но даже у каждого отдельного пациента [10, 11]. Нами было проведено исследование с целью оценки биоэквивалентности дженерического препарата оригинальному у пациентов с трансплантированной почкой, что позволило бы в дальнейшем судить о безопасности перевода пациентов с Неорала («Новартис Фарма») на Экорал («Айвэкс»). Для выполнения поставленной задачи мы провели мо-

ниторинг, основанный на определении уровня препарата в крови на протяжении 12 часов после его приема. Мы сравнили площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AreaUnderCurve, AUC), которая отражает общее количество поступившего в организм препарата, у одних и тех же пациентов при приеме Неорала и Экорала. Кроме того, оценивали наивысшие концентрации циклоsporина (C_{max}) в момент времени T_{max} .

Материалы и методы

Фармакокинетические исследования были проведены у 42 пациентов (в возрасте от 23 до 67 лет, средний возраст – 51 ± 9 лет) с аллогенной трансплантированной трупной почкой (АТПП). Все пациенты наблюдаются в Московском городском нефрологическом центре. Срок трансплантации на момент обследования составлял от 1 года до 15 лет (средний срок после АТПП равен 76 ± 50 мес.). Подавляющее большинство пациентов имело стабильно удовлетворительную функцию трансплантата. Только у 4 (9,5%) реципиентов наблюдалась дисфункция трансплантата, однако уровень креатинина у них был в пределах 150–190 мкмоль/л. Все пациенты исходно принимали Неорал. После проведения фармакокинетического исследования была произведена конверсия на Экорал с сохранением прежней дозы циклоsporина. Через 14 дней приема Экорала было повторно полное фармакокинетическое исследование, с определением концентрации натошак, затем через 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8, 10 и 12 часов после приема циклоsporина *per os*. Наряду с этим повторно были определены азотемические показатели крови, уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего холестерина и сделан общий анализ крови. Трое пациентов досрочно прекратили исследование по причине развития нежелательного явления, о которых было сообщено в ФГУ «Научный центр

Главная особенность клинического применения циклоsporина состоит в том, что он относится к группе препаратов «критичной дозы». Это подразумевает узкий терапевтический диапазон препарата, когда терапевтическая концентрация близка к токсической.

экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Случаев обострений желудочно-кишечных заболеваний или диареи, которые могли бы изменить фармакокинетику циклоsporина, выявлено не было.

Концентрацию циклоsporина определяли иммуноферментным методом (DimensionRXL, Siemens). Для лабораторного обследования также был использован автоматический биохимический анализатор Hitachi-902 (Roche), а параметры общего анализа крови определяли на аппарате ABX Pentra XL 80 (Horiba medical). Расчет площади под фармакокинетической кривой (AUC) производился по правилу трапеции (AUC_{Tr}) и по формуле Gaspari [12]:

$$AUC (C_0 + Q + C_3) = 5,189 \times C_0 + 1,267'Q + 4,15 \times C_3 + 135,1.$$

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием программы SPSS 11.5 для Windows. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся тест Колмогорова – Смирнова. Поскольку данный тест установил, что полученные данные подчиняются нормальному распределению, для сравнения соответствующих показателей мы применили t-тест для зависимых выборок. Метод описательной статистики включал вычисление средних величин со стандартными отклонениями. Результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

Первоначально мы сравнили площадь под фармакокинетической

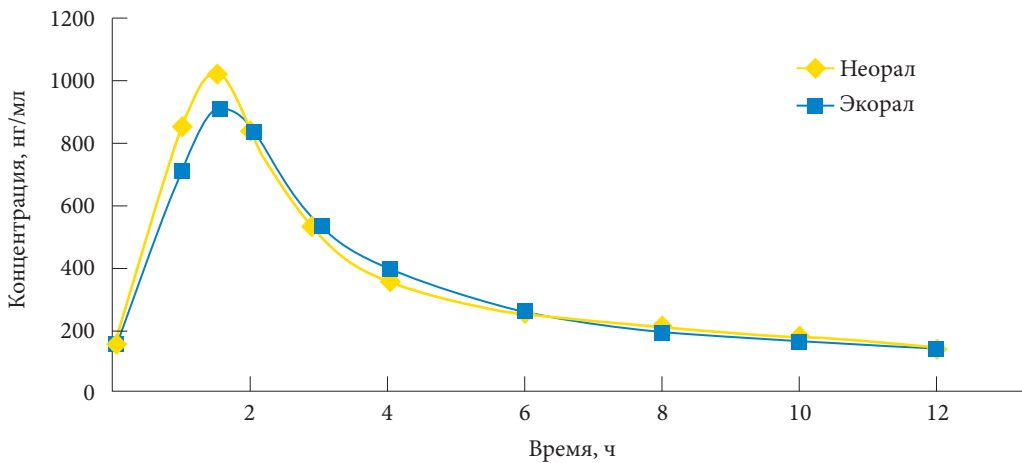


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили препаратов Неорал и Экорал

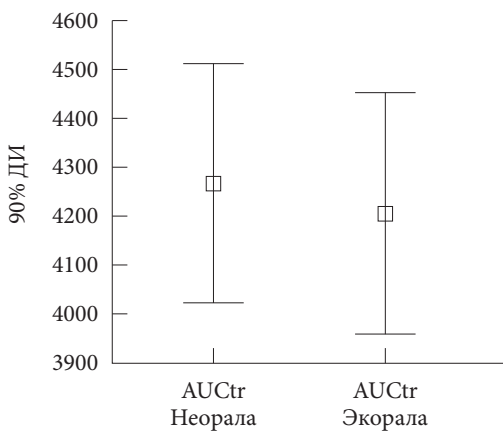


Рис. 2. Диаграмма средних значений и 90%-ных доверительных интервалов AUC_{tr} для Неорала и Экорала

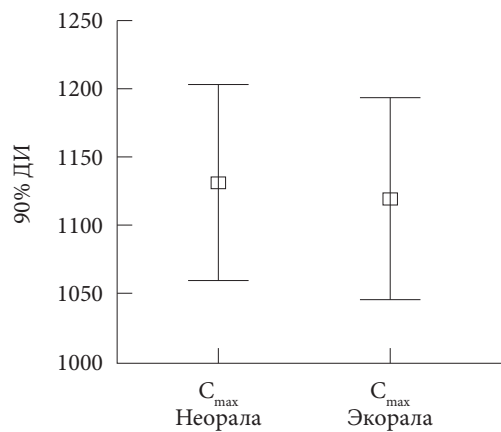


Рис. 3. Диаграмма средних значений C_{max} и 90%-ные доверительные интервалы для Неорала и Экорала

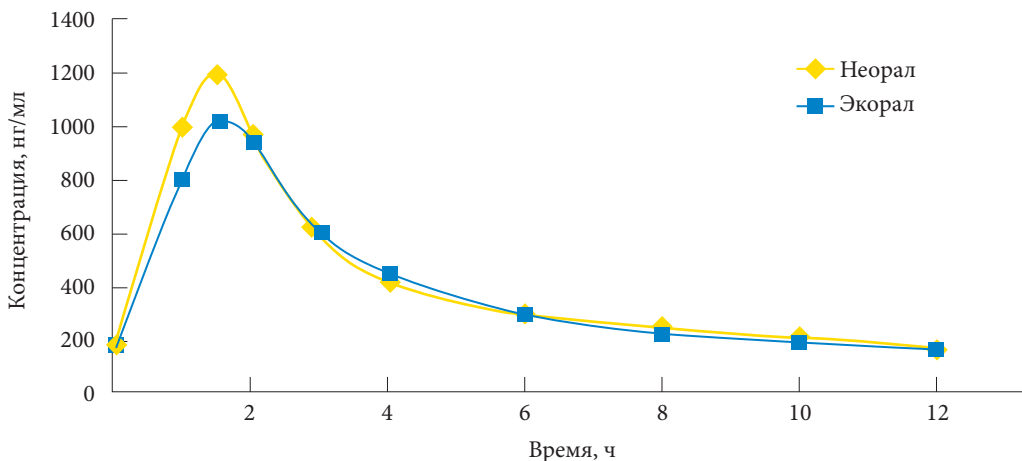


Рис. 4. Фармакокинетические кривые у пациентов, у которых C_{max} достигнута через 1,5 часа после приема препаратов

кривой для двух исследуемых препаратов (рис. 1). Было выявлено, что значения AUC , как вычисленные по правилу трапеции, так и по формуле Gaspari, не имеют статистически значимого различия (табл. 1). Так, площадь под фармакокинетической кривой для Экорала составляет 4204 ± 908 и практически равна AUC Неорала 4265 ± 902 при $p=0,6$ (рис. 1). Профили абсорбции Экорала и Неорала (площадь под кривой «концентрация – время» в течение первых четырех часов) после приема препаратов также значимо не отличались и равнялись 2556 ± 596 при приеме Неорала и 2457 ± 565 при приеме Экорала. Эта разница оказалась несущественной, несмотря на то что Неорал является микроэмульсией а Экорал – микродисперсией и они имеют различный размер частиц лекарственного вещества.

Для оценки биоэквивалентности, помимо анализа графиков фармакокинетических кривых препаратов циклоспорина, нам необходимо было сравнить 90%-ные доверительные интервалы найденных средних значений AUC . Для Неорала 90%-ный ДИ находился в пределах 4021–4508, а для Экорала этот интервал был 3958–4450. На приведенной диаграмме (рис. 2) видно, что 90%-ный доверительный интервал для среднего значения AUC препарата Экорал находится внутри пределов биоэквивалентности Неоралу (долженствующий уровень составляет от 3838 до 4734), то есть соответствует допустимому пределу в 90–111% для препаратов с узким терапевтическим окном. Следующим этапом оценки биоэквивалентности Экорала Неоралу является анализ средних значений C_{max} в период времени T_{max} . В обоих случаях концентрация циклоспорина оказалась максимальной спустя полтора часа после приема, при этом концентрация циклоспорина после приема Неорала была несколько выше аналогичного показателя при приеме Экорала. Однако эти различия (значения concentra-



ции 1036 ± 309 нг/мл при приеме Неорала и 931 ± 322 нг/мл при приеме Экорала) не достигли достоверной значимости ($p = 0,06$). Именно поэтому очень важно было оценить пиковые концентрации (C_{max}) обоих препаратов.

При оценке средних значений C_{max} и их 90%-ных доверительных интервалов мы получили следующие значения: C_{max} для Неорала составила 1135 ± 254 нг/мл (90% ДИ 1066–1203), а для Экорала – 1110 ± 278 нг/мл (90% ДИ 1035–1185).

Доказательство биоэквивалентности возможно в случае, если показатели 90%-ного доверительного интервала для C_{max} Экорала находятся в пределах 1021–1260 нг/мл. На рисунке 3 видно, что 90%-ный доверительный интервал для среднего значения C_{max} препарата Экорал находится внутри указанных пределов биоэквивалентности.

Для сравнения абсорбции препаратов мы выделили группу пациентов ($n = 18$) из общего числа обследованных с C_{max} в точке $T_{1,5}$ при приеме Неорала и сравнили их фармакокинетические кривые после приема Экорала (рис. 4). Выбор именно этой точки фармакокинетической кривой не был случайным: максимальная разница концентраций циклоспорина наблюдалась именно спустя полтора часа после приема Неорала и Экорала (табл. 2). Почти у половины пациентов (44%) сместилось время максимального всасывания препарата, что объясняется индивидуальной вариабельностью циклоспорина.

К четвертому часу после приема Неорала концентрация циклоспорина в крови у этой группы больных снизилась на 73% и составила 322 ± 107 нг/мл, а после приема Экорала концентрация изменилась на 58% и составила 412 ± 234 нг/мл. Статистически значимые различия при проведении t-теста не получены ($p = 0,08$). Зато статистически значимые различия в величине концентрации показаны в точке C_3 , когда концентрации составляли

Таблица 1. Значения основных фармакокинетических параметров препаратов Неорал и Экорал

Препарат	AUCtr	AUC по Gaspari	AUC 0–4
Неорал (n = 39)	4265 ± 902	4159 ± 913	2556 ± 596
Экорал (n = 39)	4204 ± 908	4093 ± 818	2457 ± 565
p	0,6	0,6	0,3

AUCtr – расчетная площадь под фармакокинетической кривой (AUC) по правилу трапеции.
AUC по Gaspari – расчетная площадь под фармакокинетической кривой (AUC) по формуле Gaspari.
AUC 0–4 – профиль абсорбции.

Таблица 2. Динамика концентрации циклоспорина при исследовании Неорала и Экорала с указанием коэффициента достоверности различий

Препарат	Концентрация препаратов в указанных временных точках									
	C_0	C_1	$C_{1,5}$	C_2	C_3	C_4	C_5	C_8	C_{10}	C_{12}
Неорал	144	854	1036	839	515	359	245	188	171	142
Экорал	148	718	931	856	537	398	258	190	160	140
p	0,5	0,09	0,06	0,7	0,4	0,2	0,4	0,8	0,3	0,7

Таблица 3. Средние показатели концентрации циклоспорина в группе пациентов, у которых C_{max} достигнута через полтора часа после приема препаратов

Препарат	Концентрация препаратов в указанных временных точках				
	$C_{1,5}$	C_2	C_3	C_4	C_6
Неорал (n = 18)	1174 ± 348	814 ± 285	473 ± 152	322 ± 107	227 ± 827
Экорал (n = 18)	977 ± 372	873 ± 340	568 ± 204	412 ± 234	261 ± 132
p	0,02	0,35	0,014	0,08	0,16

473 ± 152 нг/мл при приеме Неорала и 568 ± 204 нг/мл при приеме Экорала ($p = 0,014$). К 6-му часу концентрации сравнивались и существенно не отличались вплоть до 12-часовой точки (рис. 3). AUC при приеме Неорала была равна 4133 ± 776 , а при приеме Экорала – 4289 ± 1019 ($p = 0,46$).

При оценке дженериков также анализируется коэффициент всасываемости (соотношение $C_{max}/AUCtr$), который характеризует скорость всасывания препарата. При приеме Неорала он составил $0,27 \pm 0,05$, а при приеме Экорала – $0,26 \pm 0,04$. Проведенный t-тест для сравнения этих показателей значимого различия в коэффициентах не установил ($p = 0,6$).

У всех пациентов показатели общего и биохимического анализов крови в конце исследования также, как и в начале исследования,

оставались в пределах нормы. Средний уровень креатинина составлял 114 ± 26 мкмоль/л, мочевины – $10,8 \pm 3,5$ ммоль/л, АЛТ – 24 ± 15 Ед, АСТ – 22 ± 9 Ед, общий холестерин – $5 \pm 1,1$ ммоль/л, гемоглобин – $128 \pm 16,7$ г/л, уровень лейкоцитов – $7,5 \pm 2,3 \times 10^9$ /л.

Обсуждение полученных результатов

Принципиальным вопросом при оценке биоэквивалентности препаратов является определение площади под фармакокинетической кривой, которая отражает общее количество поступившего в организм вещества и его максимальной сывороточной концентрации C_{max} . Полученные нами средние значения и 90%-ные доверительные интервалы AUCtr и C_{max} испытуемого препарата Экорал подтверждают его биоэк-



вивалентность Неоралу. При этом Экорал соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном. Показатель T_{max} в обоих случаях находился в полуторачасовой точке.

В то же время мы получили данные, которые свидетельствуют о некотором различии в абсорбции препарата, хотя их коэффициенты всасываемости и не различались. Результаты анализа в группе пациентов с пиковой концентрацией в полуторачасовой точке все же свидетельствуют о разном профиле абсорбции.

После того как фирма «Новартис Фарма» создала микроэмуль-

Полученные нами средние значения и 90%-ные доверительные интервалы AUC_{tr} и C_{max} испытуемого препарата Экорал подтверждают его биоэквивалентность Неоралу, при этом Экорал соответствует предъявляемым параметрам безопасности для препаратов-дженериков с узким терапевтическим диапазоном.

сию Сандиммун Неорал, размер частиц действующего вещества в лекарственном препарате стал рассматриваться как важнейший фактор, влияющий на биодоступность циклоспорина [11]. Для оценки влияния размера частиц на биодоступность было проведено сравнение средней площади под кривой «концентрация – время» у лекарственных средств, имеющих разницу только в размерах частиц [13]. Выяснилось, что биодоступность лекарственных форм, имеющих максимальный и минимальный размер частиц, не имела статистически значимых различий. По мнению исследователей, причиной высокой биодоступности некоторых лекарственных форм, образующих крупные частицы в растворе, являются адгезивные свойства таких частиц, которые способны обеспечивать большую эффективную контактную поверхность на эпителиальном слое. Вполне вероятно, что диспергированные частицы Экорала способны оставаться в контакте со стенкой желудочно-кишечного тракта дольше благодаря их биоадгезивности.

Заключение

Согласно полученным нами результатам, препарат Экорал можно признать биоэквивалентным Неоралу, поскольку он обеспечивает аналогичную биодоступность циклоспорина. Конверсия на Экорал у обследованных нами пациентов с трансплантированной почкой проводилась с большой осторожностью. Следует подчеркнуть важность контроля концентрации циклоспорина после перевода больного на дженери-

ческий препарат. Трансплантолог должен проинформировать больного о необходимости контроля концентрации циклоспорина, креатинина крови и уровня артериального давления после такого перехода. Пациент обязательно должен знать о том, что запрещается смешивать различные лекарственные формы.

На сегодняшний день имеется недостаточно исследований, посвященных изучению результатов лечения дженерическими препаратами у отдельных групп больных. Так, при переходе с Неорала на дженерик Генграф было выявлено клинически значимое изменение в фармакокинетике сиролимуса у пациентов, принимающих комбинацию препаратов Генграф и сиролимус. На фоне приема этого дженерика циклоспорина площадь под фармакокинетической кривой сиролимуса была значимо ниже, чем на фоне приема Неорала [14]. Этот пример свидетельствует о важности момента перехода с оригинального препарата на непатентованные аналоги и необходимости пристального наблюдения за больным в каждом индивидуальном случае.

Увеличение числа пациентов после аллогенной трансплантации почки, связанное с улучшением показателей выживаемости трансплантата, ведет к росту затрат здравоохранения, поэтому вполне прогнозируемо появление все большего числа дженерических иммуносупрессивных препаратов. Несомненно, важнейшим вопросом при их выборе и оценке должны оставаться критерии безопасности для пациентов.

Литература
→ С. 72

NB

Показания к применению препарата Экорал®

Показания, связанные с трансплантацией:

- трансплантация солидных органов (профилактика отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации почки, печени, сердца, комбинированного препарата «сердце – легкие», легкого или поджелудочной железы);
- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты;
- трансплантация костного мозга (профилактика отторжения трансплантата после трансплантации костного мозга);
- профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина».

Показания, не связанные с трансплантацией:

- эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего и заднего отдела глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия безуспешна или приводит к тяжелым побочным реакциям);
- увеит Бехчета с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку;
- нефротический синдром (стероидзависимая и стероидрезистентная формы в стадии ремиссии);
- ревматоидный артрит (тяжелые формы);
- псориаз (тяжелые формы, когда требуется системная терапия).



Экорал

циклоспорин



Профилактика

отторжения аллотрансплантата,
реакций трансплантант-против-хозяина
(GVHD)

Лечение

аутоиммунных заболеваний

Форма выпуска

мягкие желатиновые капсулы и раствор
для приема внутрь, дозы: 25/50/100 мг

Одобен FDA*

* Управления по контролю за продуктами и лекарствами США и критериям американской фармакопеи



ФГБУ «ФНЦ
трансплантологии
и искусственных
органов им. академика
В.И. Шумакова»
Минздрава
России

ГБОУ ВПО «МГМСУ
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
нефрологии ФПДО

К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом

Д.м.н., проф. Н.А. ТОМИЛИНА, д.м.н. Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ

В статье анализируются зарубежные рекомендации по применению оригинальных и дженерических аналогов иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом у больных с пересаженными органами. Авторы приводят правила, которыми следует руководствоваться при назначении таких препаратов (например, ингибиторов кальциневрина) для обеспечения максимальной безопасности пациентов.

С целью профилактики отторжения трансплантата больным с пересаженными органами назначается пожизненная иммуносупрессивная терапия. В качестве базисных иммунодепрессантов в России и за рубежом наиболее часто применяются ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус). Ингибиторы кальциневрина относятся к препаратам с узким терапевтическим индексом. Такие препараты характеризуются узким диапазоном между терапевтическими и токсическими концентрациями действующего вещества. Относительно небольшие различия в дозе или концентрации действующего вещества могут привести к недостаточной эффективности или к серьезным нежелательным реакциям. В этой связи с целью коррекции дозы ингибиторов кальциневрина должен

проводиться терапевтический лекарственный мониторинг концентрации действующего вещества в крови.

Наряду с оригинальными препаратами ингибиторов кальциневрина в России зарегистрированы и применяются их дженерические аналоги. Однако остаются без ответа многие вопросы, связанные с взаимозаменяемостью и обращением этих препаратов, что вызывает серьезную озабоченность как среди трансплантологов, так и среди больных.

Во-первых, при бесконтрольной замене оригинального препарата ингибитора кальциневрина на его дженерический аналог, а также одного дженерического аналога на другой часто наблюдаются изменения концентрации действующего вещества в крови. Без надлежащей коррекции дозы ингибитора кальциневрина существенно по-

вышается риск осложнений, в том числе связанных с угрозой для здоровья и жизни больного.

Во-вторых, дженерические аналоги, включая препараты с узким терапевтическим индексом, обычно регистрируются на основании простой оценки биоэквивалентности, которая выполняется с участием небольших групп здоровых добровольцев, а не целевых групп пациентов, которым была произведена трансплантация. Таким образом, биоэквивалентность в практическом смысле не может являться доказательством терапевтической эквивалентности.

В связи с этим в 2010–2011 гг. экспертный совет Европейского общества трансплантологического общества (European Society for Organ Transplantation, ESOT), а также представители трансплантологических обществ Испании, Великобритании, Дании и Канады сформулировали рекомендации по применению оригинальных и дженерических аналогов иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом у больных с пересаженными органами [1–5]. В соответствии с этими рекомендациями при назначении иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом (например,



ингибиторов кальциневрина) следует руководствоваться представленными ниже правилами [1].

1. Перевод пациентов с оригинального препарата на дженерический аналог, а также с одного дженерического аналога на другой должен проводиться только трансплантологом или врачом, занимающимся проведением иммуносупрессивной терапии у больных после трансплантации.

2. При переводе пациента на альтернативный препарат необходимо добиваться того, чтобы концентрация действующего вещества находилась в рамках целевого терапевтического диапазона.

3. Повторные переводы пациента на другие дженерические препараты того же действующего вещества не рекомендуются. Во избежание повторной замены одного дженерического аналога на другой при назначении и выписке

дженерического препарата следует употреблять торговое название.

4. Пациента необходимо информировать о переводе на дженерический аналог, а также объяснить, как идентифицировать различные препараты с одним и тем же действующим веществом. Пациент должен оповещать врача о случаях неконтролируемой замены одного препарата на другой.

5. Дженерические аналоги иммунодепрессантов с неподтвержденной клинической эффективностью и безопасностью применять не рекомендуется.

6. Для более полного понимания преимуществ и ограничений, связанных с заменой на дженерические аналоги, необходимо проведение клинических исследований.

Трансплантология – высокотехнологичный и дорогостоящий раздел медицины. Лечение терминальной стадии органной недостаточнос-

ти – сложный и трудоемкий процесс, требующий значительных усилий со стороны медицинского персонала, системы государственного финансирования, а также больного и его родственников. Из-за сниженных компенсаторных возможностей организма ведение и лечение больных после трансплантации требуют особого внимания. Неосторожные и недуманные организационные меры могут в первую очередь поставить под угрозу здоровье и жизнь пациентов, а также увеличить прямые и не прямые финансовые затраты здравоохранения.

Основываясь на имеющемся российском и зарубежном опыте, можно заключить, что для обеспечения безопасности пациентов существует практическая необходимость соблюдения комплекса мер, соответствующих правилам ESOT, на территории России. ☺

Литература
→ С. 72

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ☞ Только **НОВИНКИ**
- ☞ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ☞ Ежедневное обновление
- ☞ Без регистрации
- ☞ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ☞ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ☞ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
нефрологии
и гемодиализа ФППОВ

Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек

Д.м.н., проф. Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ

В статье рассмотрены механизмы антитромботического действия нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов, которые широко используются для лечения и профилактики тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью. Выбор препарата в каждом случае осуществляется в зависимости от специфических структурных и молекулярных свойств, фармакодинамических и фармакокинетических особенностей. Автором подчеркивается необходимость назначения препаратов, фармакокинетика которых изучена при сниженной функции почек.

Введение

Более 40 лет в практике врачей-нефрологов широко используется гепарин. Нефракционированный гепарин (НФГ) обеспечивает возможность проведения заместительной почечной терапии гемодиализом у больных с терминальной почечной недостаточностью, необходим в лечении тромботических осложнений нефротического синдрома, входит в состав так называемой че-

тырехкомпонентной терапии некоторых активных форм гломерулонефрита в сочетании со стероидами и цитостатиками. Возможность применения гепарина у нефрологических больных определяют не только его антитромботические свойства и способность подавлять процессы внутрисосудистой, в том числе внутригломерулярной, коагуляции, являющейся неотъемлемым компонентом иммунного

воспаления в клубочках почки, но и другие эффекты. Так, установлено, что препарат оказывает натрийуретическое действие. Подавление гепарином продукции альдостерона объясняет диуретический эффект препарата [1, 2]. Гипотензивное действие гепарина, с одной стороны, вызвано подавлением продукции альдостерона, а с другой – его участием в регуляции сосудистого тонуса, связанным, как было показано в последнее время, со стимуляцией высвобождения оксида азота (NO) и снижением продукции эндотелина эндотелиальными клетками [3]. Антипротеинурическое действие гепарина обусловлено его способностью стимулировать синтез отрицательно заряженного гепарансульфата, что приводит к восстановлению утраченного гломерулярной базальной мембраной отрицательного заряда и уменьшению ее проницаемости для молекул белка [4]. Кроме того, гепарин обладает антикомплементарным,



противовоспалительным, анальгезирующим и липолитическим эффектом. В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована его способность подавлять пролиферацию мезангиальных клеток, предотвращая склерозирование почечной ткани [5, 6]. Однако, несмотря на многочисленные эффекты НФГ, позволяющие применять его в нефрологической практике, использование препарата ограничено в связи с высокой частотой побочных явлений, наиболее серьезным из которых является кровоточивость. Появление низкомолекулярных гепаринов (НМГ), сочетающих высокую антитромботическую активность с низкой частотой возникновения геморрагических осложнений, обусловило закономерный интерес нефрологов к этой группе препаратов.

Механизмы антитромботического действия гепаринов

В настоящее время НМГ – это важный класс антитромботических успешно использующихся препаратов, которые конкурируют с НФГ, а в последнее время и все чаще заменяют их в лечении тромбозов. Как и обычный гепарин, НМГ представляют собой отрицательно заряженные высокосульфатированные гликозаминогликаны, состоящие из цепей связанных между собой остатков d-гликозамина и глюкуроновой или идуроновой кислот. НФГ имеет молекулярную массу от 3000 до 30 000 дальтон, средняя молекулярная масса НМГ, полученных при контролируемой ферментативной или химической деполимеризации гепарина, составляет около 5000 дальтон. Антитромботическое действие НМГ, подобно НФГ, обусловлено инактивацией тромбина в результате образования комплекса с антитромбином. Взаимодействие последнего с гепаринами опосредовано уникальной последовательностью пентасахаридов, произвольно распределенных

в цепях гепарина. Такую последовательность содержат 30% цепей обычного гепарина и лишь 15–25% цепей НМГ.

Уменьшение размеров молекулы в результате деполимеризации приводит к изменению антикоагулянтных свойств: если действие НФГ направлено против тромбина (IIa-фактор) и активированного X фактора свертывания (Ха), то действие НМГ – преимущественно против Ха, в чем и состоит основное отличие НМГ от обычного гепарина. Связывание пентасахаридов с антитромбином вызывает конформационные изменения в его молекуле, ускоряя взаимодействие с тромбином и Ха-фактором почти в 1000 раз. Любые пентасахаридсодержащие цепи гепаринов могут ингибировать действие Ха, вызывая конформационные изменения антитромбина, тогда как для инактивации тромбина гепарин должен связать и тромбин, и антитромбин, формируя, таким образом, трехкомпонентный комплекс «гепарин – антитромбин – тромбин». Образование этого комплекса возможно при наличии в пентасахаридсодержащей цепи препарата, по крайней мере, 18 сахаридных единиц. Большинство НФГ содержит ≥ 18 сахаридных единиц, однако достаточную длину для формирования такого комплекса имеют > 50% цепей НМГ, что объясняет меньший, по сравнению с обычным гепарином, ингибиторный эффект НМГ в отношении тромбина.

Кроме прямого ингибирующего воздействия на тромбин и Ха-фактор, НФГ и НМГ стимулируют высвобождение из эндотелиальных клеток в кровотоке ингибитора тканевого фактора (он же – ингибитор внешнего пути свертывания – tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [7]. Тканевой фактор (TF) активирует внешний механизм свертывания крови, приводя к образованию Ха, ингибитор тканевого фактора нейтрализует последний, а также блокирует комплекс активиро-

ванного фактора VII с тканевым фактором (VIIa/TF) [8]. На долю опосредованного TFPI действия приходится не менее трети общего антикоагулянтного эффекта гепарина [9] и, по-видимому, еще большая часть эффекта НМГ. У пациентов с острым коронарным синдромом была описана способность как НФГ, так и НМГ предотвращать рост уровня тканевого фактора в кровотоке [10, 11]. Полагают, что этот новый антикоагулянтный эффект гепаринов может быть результатом как снижения активности TF, так и уменьшения его экспрессии эндотелиальными клетками и моноцитами [12, 13]. Таким образом, как НФГ, так и НМГ оказывают комплексное антикоагулянтное действие, обусловленное сочетанием нескольких разных механизмов – ингибированием тромбина, Ха- и тканевого фактора, а также блокадой TFPI.

По сравнению с обычным гепарином, НМГ обладают лучшей биодоступностью, имеют большее время полувыведения и независимый от дозы клиренс, что обеспечивает более предсказуемый антикоагулянтный эффект. В свою очередь, эти особенности фармакокинетики НМГ обусловлены более низкой способностью последних связываться с белками плазмы, эндотелием и макрофагами. Период полувыведения НМГ в 2–4 раза больше, чем у обычного гепарина, и составляет 2–4 ч после внутривенного введения и 3–6 ч – после подкожного. Это объясняется большей

Низкомолекулярные гепарины обладают лучшей, по сравнению с нефракционированными гепаринами, биодоступностью, имеют большее время полувыведения и независимый от дозы клиренс, что обеспечивает более предсказуемый антикоагулянтный эффект.



Применение профилактических доз далтепарина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не сопровождается избыточной биоаккумуляцией препарата, следовательно, не может быть причиной кровотечений, что дает основания рекомендовать препарат как средство профилактики тромботических осложнений.

длительностью ингибиторного эффекта НМГ в отношении Ха-фактора по сравнению с таковым в отношении тромбина, что отражает более высокий клиренс более длинных цепей гепарина [14]. Описанные особенности НМГ делают необязательным постоянный лабораторный контроль в процессе лечения, за исключением случаев использования у больных с ХПН [15], поскольку, в отличие от обычного гепарина, выведение их из организма осуществляется почками, а также позволяет вводить препараты дважды или даже однократно в течение суток.

Важным преимуществом НМГ является сравнительно малый риск развития геморрагических осложнений при равной с НФГ антитромботической активности. Это обусловлено их менее выраженной способностью связываться с тромбоцитами и, следовательно, ингибировать их функцию, а также отсутствием влияния на сосудистую проницаемость. Группа НМГ в настоящее время включает около 10 препаратов, отличающихся по способу получения, физико-химическим и фармакокинетическим свойствам, а также соотношению активности анти-Ха/анти-IIa. Чем оно ниже, тем ближе препарат к НФГ. Большая величина отношения, указывающая на преимущественную инакти-

вацию Ха-фактора, свидетельствует о преобладании в действии препарата ингибирования образования тромбина над его инактивацией. В России наиболее распространенными препаратами группы НМГ являются эноксапарин, надропарин и далтепарин, у которых соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности составляет 3,8:1; 3,6:1 и 2,7:1 соответственно.

Применение НМГ для профилактики тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью

До недавнего времени отсутствовали исследования по предупреждению тромбозов у больных терапевтического профиля, имеющих факторы риска их развития (возраст > 75 лет, рак, тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, ожирение, лечение эстрогенами или антиандрогенами, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, острые сердечно-сосудистые и воспалительные заболевания). Несмотря на то что частота тромботических осложнений у таких пациентов точно не установлена, она, по-видимому, не ниже, чем у оперированных больных, особенно в острых ситуациях [16]. Оказалось, что госпитализация по поводу острого терапевтического заболевания сама по себе сопряжена с восьмикратным увеличением риска тромбозов; отражением этого факта служит высокая частота тромбозов глубоких вен голени, развивающихся у 20–40% пациентов отделений интенсивной терапии без профилактического применения антикоагулянтов, и чрезвычайно высокий риск летальных исходов (70–80%) при тромбоэмболии легочной артерии, приходящиеся на долю терапевтических больных [17–19]. Назначение таким пациентам антикоагулянтов в период госпитализации полностью оправдано, что подтвердили выполненные в последние годы исследования по применению НМГ у этой категории больных

[20, 21]. Так, по данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of Venous Thromboembolism in Immobilised Patients), частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с острым терапевтическим заболеванием при использовании профилактической дозы далтепарина 5000 МЕ в сутки в течение 14 дней оказалась на 45% ниже, чем при применении плацебо, при практически одинаковом риске кровотечений, что свидетельствует об эффективности препарата в предупреждении тромбозов у больных с факторами риска их развития [21]. Особенно уязвимы в плане развития тромботических осложнений пациенты старшей возрастной группы, составляющие большинство больных, госпитализированных в терапевтические отделения. Именно у этой категории больных наиболее часто развиваются периферические венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии [22, 23], а также острый коронарный синдром, риск смерти при котором у пациентов старше 75 лет почти в 4 раза выше, чем у лиц более молодого возраста [24]. Следует также отметить, что старческий возраст ассоциирован не только с высокой частотой тромбозов, но и с риском развития хронической болезни почек (ХБП) [25, 26]. При этом нарушение функции почек может вносить свой вклад в повышение риска развития «больших» кровотечений при лечении антикоагулянтами, и без того высокого у этой группы больных [27, 28].

Несмотря на то что значительная часть больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, имеет нарушение почечных функций, соответствующее 3–5-й стадии ХБП, этих пациентов, как правило, не включали в исследования по изучению эффективности НМГ для профилактики тромбозов. Причиной этого было сложившееся на



протяжении многих лет мнение о крайней редкости венозных тромбозов и тромбоэмболий и преобладании геморрагических осложнений у пациентов с терминальной ХПН, с одной стороны, и опасность развития кровотечений, связанных с биоаккумуляцией НМГ вследствие снижения их почечного клиренса, – с другой. Лишь совсем недавно были получены данные о высокой частоте тромбоэмболических осложнений у больных с поздними стадиями ХБП, в том числе терминальной ХПН, риск которых оказался почти вдвое выше, чем у лиц с сохранной функцией почек [29–32]. Факторы, обуславливающие развитие тромбозов при терминальной ХПН, многочисленны и включают в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, ускоренное развитие атеросклероза, гипергомоцистеинемия, признаки синдрома воспалительного ответа (высокий уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушения гемокоагуляции, эндотелиальную и тромбоцитарную дисфункцию, применение эритропоэтина [33–37]. Это объясняет необходимость проведения превентивной антикоагулянтной терапии у больных из группы риска.

Результаты многочисленных исследований обосновывают применение НМГ у пациентов с ХПН не только с лечебной, но и с профилактической целью. Однако на определенном этапе без достаточной доказательной базы утвердилась точка зрения о нецелесообразности назначения НМГ и преимущественном использовании НФГ у этой категории больных. Результаты последующих исследований по применению НМГ в терапевтических дозах у больных с почечной недостаточностью подтвердили это положение. Так, по данным метаанализа, включавшего 12 исследований (всего 4971 пациент) по применению НМГ у больных с выраженной почечной недостаточностью, было установлено,

что использование терапевтических доз эноксапарина у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин по сравнению с больными с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сопровождается значимым увеличением пикового уровня анти-Ха и повышенным риском «больших» кровотечений (8,3% vs 2,4%, ОШ 3,88; 95% доверительный интервал 1,78–8,45; $p=0,01$) [38]. Аналогичные данные были получены при применении НМГ у больных с почечной недостаточностью, включенных в крупные рандомизированные исследования по изучению венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии и острого коронарного синдрома. Из 18 251 больных, включенных в регистр RIETE – действующий в настоящее время проспективный регистр пациентов с венозными тромбоэмболиями, – 1037 (5,7%) имели расчетную СКФ менее 30 мл/мин. Использование НМГ в качестве первоначальной терапии у этой группы пациентов сопровождалось развитием «больших» кровотечений в 7,3% случаев по сравнению с 2,1% в группе больных с клиренсом креатинина более 30 мл/мин [39]. Сходная частота «больших» кровотечений установлена и по данным регистра GRACE – проспективного регистра пациентов с острым коронарным синдромом – при лечении НМГ: 8,1% у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и 2,3% – у пациентов с более высокими значениями СКФ ($p < 0,0001$) [40]. Однако необходимо отметить, что во всех упомянутых исследованиях применялись преимущественно терапевтические дозы эноксапарина, известного способностью к биоаккумуляции при выраженном нарушении функции почек [41]. Учитывая доказанную эффективность эноксапарина и его преимущества перед НФГ в лечении острого коронарного синдрома, а также практически равный риск кровотечений при

применении обоих препаратов у лиц с нормальной функцией почек [42, 43], назначение эноксапарина больным с острой коронарной патологией, независимо от состояния функции почек, сегодня представляется полностью оправданным. Однако у пациентов с 4–5-й стадией ХБП (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) в ходе лечения показано уменьшение дозы препарата и мониторинг уровня анти-Ха [44, 45]. Так, J.P. Collet и соавт. рекомендуют снижать дозу эноксапарина до 65% от терапевтической, если СКФ ≤ 30 мл/мин [46].

Другие препараты из группы НМГ у терапевтических больных изучены менее, чем эноксапарин, кроме того, каждый препарат из этого класса имеет индивидуальные биохимические и фармакологические характеристики [47, 48], поэтому сегодня еще нет



Показания к применению далтепарина:

- лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;
- профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима);
- нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ);
- длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями.



оснований экстраполировать заключения, полученные в ходе исследований эноксапарина, на другие НМГ. Однако, несмотря на то что вследствие различий в молекулярной массе и соотношении степени ингибирования факторов Ха и Па различные НМГ обладают разной способностью к биоаккумуляции, риск кровотечений, связанных с избыточным накоплением препаратов у больных с ХПН, можно снизить, заменив терапевтические дозы НМГ на профилактические, то есть уменьшив дозировку [45]. Целесообразность такого подхода была доказана в целом ряде недавних исследований по применению далтепарина у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), имевших признаки 3–5-й стадии ХБП [49–54].

В одно из первых исследований были включены 19 пациентов с расчетной СКФ 30 мл/мин и более, находящихся в ОРИТ не менее 72 ч. Все они ежедневно, до выписки из отделения, однократно получали профилактическую дозу далтепарина – 5000 ЕД. Связь между биоаккумуляцией НМГ и функцией почек оценивали на основании определения уровня анти-Ха-активности препарата в динамике (в среднем по 10 определений у одного больного). Оценивали также частоту тромбозов и кровотечений. Тромбоз (центрального венозного катетера) развился у одного больного, кровотечения – у 2. Тромбозов других локализаций

не отмечено ни в одном случае. Авторы не выявили связи между клиренсом креатинина и пиковым уровнем анти-Ха, который в среднем составил 0,3 МЕ/мл ($< 0,1–0,42$ МЕ/мл), что свидетельствует об отсутствии накопления препарата. На основании полученных результатов было сделано заключение об эффективности и потенциальной безопасности профилактики тромбозов далтепарином у больных с нарушением функции почек [54]. Однако малое число больных и относительно небольшая выраженность почечной дисфункции не позволяли экстраполировать выводы исследования на всю популяцию пациентов с почечной недостаточностью.

Эта задача была решена в других исследованиях, включавших значительно большее число больных с разной степенью выраженности ХПН. Так, в работе E. Tincani и соавт. [49] контролировали пик уровня анти-Ха на 6-й день лечения далтепарином в дозе 2500 или 5000 ЕД у 109 пожилых больных ОРИТ (средний возраст 83 года) с почечной недостаточностью, из которых у 73 пациентов СКФ составила 30–59 мл/мин и у 24 была менее 30 мл/мин. Это исследование оказалось на сегодняшний день единственным, в котором пиковые уровни анти-Ха были почти десятикратно ниже таковых в других аналогичных исследованиях и составили в упомянутых группах в среднем 0,033 и 0,048 МЕ/мл соответственно. Таким образом, в течение короткого срока лечения не отмечено биоаккумуляции далтепарина и корреляции между СКФ и уровнем анти-Ха. Другим нестандартным выводом данного исследования оказалась пиковая величина анти-Ха у женщин, которая была в 6 раз выше, чем у мужчин. Причина таких различий не вполне понятна, однако обсуждается большая частота поздних стадий ХБП с СКФ ниже 30 мл/мин (32,1% у женщин, 12,5% у мужчин) и тот факт, что дозу далтепарина 5000 ЕД полу-

чали почти 100% женщин, но 75% мужчин.

Недавно были опубликованы результаты наиболее крупного многоцентрового проспективного клинического исследования по профилактике далтепарином тромбозов глубоких вен голени у пациентов ОРИТ с тяжелой почечной недостаточностью (исследование DIRECT – Dalteparin's Influence on the RENally Compromised: anti-Ten-a) [52]. В исследовании DIRECT были поставлены следующие задачи: уточнить возможности профилактики тромботических осложнений малыми дозами далтепарина у больных, имеющих высокий риск тромбообразования, оценить, не связан ли антитромботический эффект препарата с избыточной антикоагуляцией вследствие его биоаккумуляции; определить частоту тромбозов глубоких вен голени, кровотечений и индуцированной гепарином тромбоцитопении. В исследование были включены 138 больных ОРИТ с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (средняя СКФ $18,9 \pm 6,5$ мл/мин), у 62% из которых имелись признаки острой почечной недостаточности. Заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ) потребовалась 46% пациентов. Средняя продолжительность лечения далтепарином в фиксированной дозе 5000 ЕД составила 7 (4–12) дней. Уровни анти-Ха-активности определяли 2 раза в неделю (всего 427 определений). Ни у одного больного не отмечено биоаккумуляции препарата, о чем свидетельствуют значения анти-Ха-активности, в среднем составившие 0,1 МЕ/мл. Тромбозы глубоких вен голени развились у 7 больных (5,1%), «большие» кровотечения – у 10 (7,2%), гепарин-индуцированная тромбоцитопения – у 2 (1,4%) пациентов, ранее имевших это осложнение при лечении НФГ. Авторы не связывают кровотечения с накоплением препарата, поскольку ни в одном случае уровень

Далтепарин имеет наибольшую молекулярную массу и наибольший заряд среди всех низкомолекулярных гепаринов, что облегчает непочечный клиренс препарата, частично сближая его пути элиминации с нефракционированными гепаринами.



Уменьшение дозы далтепарина с целью минимизации риска развития кровотечений у больных хронической почечной недостаточностью не требуется и, напротив, может оказаться опасным, поскольку изменение режима введения препарата будет способствовать развитию тромбоза.

анти-Ха-активности плазмы не превышал 0,18 МЕ/мл, тогда как профилактическим уровнем антикоагуляции, свидетельствующим об адекватной биоаккумуляции различных НМГ, в том числе далтепарина, считается 0,32–0,46 [45]. Таким образом, развитие кровотечений, по-видимому, можно рассматривать как проявление собственно уремии. Результаты этого самого крупного на сегодняшний день исследования, выполненного у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, убедительно свидетельствуют о том, что применение профилактических доз далтепарина у этого контингента больных не сопровождается избыточной биоаккумуляцией препарата и, следовательно, не может быть причиной кровотечений, что дает основания рекомендовать препарат как средство профилактики тромботических осложнений у больных ОРИТ с 3–5-й стадией ХБП [45].

Данные этого исследования полностью согласуются с результатами работы P. Schmid и соавт. [53], изучавших фармакокинетику далтепарина у больных с различными стадиями ХБП в динамике. В исследовании участвовали 42 больных, находящихся в терапевтическом и хирургическом отделениях и имеющих факторы риска тромбозов (18 пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин, 15 – с СКФ 30–59 мл/мин и 9 больных с СКФ < 30 мл/мин), которые получали профилактическую дозу далтепарина (в среднем 5000 ЕД) в виде однократной подкожной инъекции в течение 3 недель.

Пиковые уровни анти-Ха-активности определяли через 4 ± 1 ч после инъекции в первый день лечения и далее в каждый 3-й день терапии на протяжении всего срока исследования. Анализ, выполненный на 10-й день лечения НМГ (в течение этого срока были прослежены все пациенты, включенные в исследование), не выявил достоверных различий в значении анти-Ха-активности по сравнению с первым днем при любых показателях СКФ. Даже у больных с тяжелой почечной недостаточностью к этому сроку не отмечено биоаккумуляции далтепарина, превышающего 30%, что позволило авторам сделать заключение о возможности использовать профилактические дозы далтепарина у пациентов с ХПН, не опасаясь кровотечений. Отсутствие биоаккумуляции препарата подтверждено и в ходе исследования, включавшего большое число пациентов с выраженной почечной недостаточностью (120 больных ОРИТ с клиренсом креатинина < 30 мл/мин), получавших с целью профилактики тромбообразования 5000 ЕД далтепарина, на основании результатов многократного определения уровня анти-Ха-активности [55].

Таким образом, проведенные в последнее время исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности НМГ в лечении и профилактике тромбоземболических осложнений у больных ХПН, в том числе при СКФ ниже 30 мл/мин, свидетельствуют о возможности использования этой группы препаратов

при 3–5-й стадиях ХБП. Однако, учитывая почечный путь элиминации всех НМГ, следует помнить, что по мере снижения функции почек возможность накопления НМГ может возрастать и, следовательно, риск кровотечений – увеличиваться, причем степень увеличения риска зависит от конкретного препарата. Так, фракция НМГ с наименьшей молекулярной массой – эноксапарин – имеет исключительно почечный клиренс, что обуславливает максимальный риск геморрагических осложнений у больных ХПН. Напротив, далтепарин имеет наибольшую молекулярную массу среди всех НМГ, а также наибольший заряд. Оба фактора облегчают непочечный клиренс препарата, частично сближая его пути элиминации с НФГ [18, 52–54]. Меньшую зависимость клиренса от состояния функции почек далтепарину обеспечивает и наименьшее в группе НМГ соотношение анти-Ха/анти-Па [47]. Кроме того, в исследованиях фармакодинамики НМГ было установлено, что при применении далтепарина отмечается быстрый рост уровня анти-Ха-активности плазмы с постепенным возвращением к исходному, а такой фармакодинамический профиль характерен для препаратов, не обладающих свойством биоаккумуляции [52]. В связи с этим профилактическое применение далтепарина у пациентов с выраженной ХПН, по-видимому, ассоциировано с минимальным риском кровотечений, что особенно важно при необходимости длительного лечения.

Очевидно, что увеличивающееся число пациентов с ХПН, у которых при тех или иных обстоятельствах развиваются тромбоземболические осложнения, диктует необходимость проведения тщательной профилактики тромбообразования у этой категории больных. При этом следует помнить, что как неадекватно низкие, так и неадекватно высокие дозы антикоагулянтов ассо-

Нефрология



Принимая во внимание высокую способность эноксапарина к биоаккумуляции, у пациентов с выраженной хронической почечной недостаточностью, особенно при необходимости длительного лечения, предпочтительно назначение далтепарина.

цированы с риском осложнений – тромбозов и кровотечений соответственно [56, 57]. У больных с тяжелой почечной недостаточностью имеется риск обоих видов осложнений [45]. В связи с широкой распространенностью ХБП в популяции в ближайшее время число больных с 3–5-й стадиями ХБП будет постоянно увеличиваться. Уже сегодня около 25% пациентов, наблюдающихся амбулаторно в медицинских учреждениях Европы, имеют признаки умеренной ХПН (СКФ 59–30 мл/мин), а около 10% – тяжелой ХПН (СКФ ≤ 30 мл/мин) [58], что дает основания ожидать и роста числа тромботических осложнений у этих больных. Правомерность такого предположения подтверждают результаты недавно опубликованного исследования L.M. Cook и соавт., в котором среди 524 пациентов с венозными тромбозами, наблюдавшихся в двух клиниках Канады, умеренная почечная недостаточность была обнаружена в 20% случаев, тяжелая – в 5% [59], причем у части больных ХПН оказалась нераспознанной до момента развития острого эпизода. Безусловно, несвоевременная диагностика ХПН может стать фактором, вносящим свой вклад в развитие кровотечений у больных с тромботическими осложнениями вследствие избыточного биоаккумуляции НМГ, назначаемых в терапевтических дозах без коррекции с учетом степени снижения СКФ. Оказа-

лось, что 14% больных, леченных НМГ, получали избыточные дозы препаратов. Независимыми факторами риска получения избыточной дозы были, помимо почечной недостаточности, женский пол, пожилой возраст и низкая масса тела [60]. В последнее время было установлено, что неадекватно высокие дозы НМГ ассоциированы с дополнительным риском «больших» кровотечений и смерти [61]. Учитывая это, представляется важным выбор рационального режима антикоагулянтной терапии у больных ХПН, особенно при выраженном снижении СКФ, который позволил бы поддерживать баланс между риском развития тромбозов в случае недостаточной дозы НМГ и риском кровотечений – при избыточной дозе. В связи со сказанным первостепенное значение имеет определение дозы конкретного препарата. Так, например, если у больных выраженной ХПН необходимо снижать дозу эноксапарина на 50% [62], чтобы минимизировать риск развития кровотечений, то уменьшение дозы далтепарина у этого контингента больных не требуется и, напротив, может оказаться опасным, поскольку изменение режима введения препарата будет способствовать развитию тромбоза [53].

Заключение

Низкомолекулярные гепарины широко используются как с лечебной, так и с профилактической целью у пациентов с нефрогическим синдромом различного генеза и у больных ХПН, имеющих риск развития тромботических осложнений. Начиная антикоагулянтную терапию, необходимо учитывать, что различные НМГ имеют специфические структурные и молекулярные свойства, обусловленные способом получения препарата [63], а также фармакодинамические и фармакокинетические особенности [48], определяющие терапевтическую тактику и, в первую очередь, под-

ходы к дозированию. Поскольку состояние функции почек является основополагающим фактором в определении дозы НМГ, особенно у пожилых больных, пациентов с сахарным диабетом, имеющих высокий риск геморрагических осложнений, до начала лечения следует оценить СКФ и мониторировать ее в ходе терапии [45, 55]. В зависимости от обстоятельств можно использовать несколько подходов к антикоагулянтной терапии НМГ при ХПН: избегать назначения препаратов, которые аккумулируются в условиях сниженной СКФ, назначать НМГ в более низких дозах, чем при сохранной функции почек, контролировать уровень препарата в крови и/или его антикоагулянтный эффект [55].

Хотя НМГ в целом обладают большими эффективностью, безопасностью и удобством в применении, чем НФГ, последний, тем не менее, следует предпочесть у тяжелых нестабильных больных, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений. Преимущество НФГ у таких пациентов связаны с коротким периодом полувыведения и наличием антагониста (протаминасульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций [45].

Для лечения больных с ХПН необходимо выбирать НМГ, фармакокинетика которых изучена при сниженной функции почек. В России к таким препаратам относятся далтепарин и эноксапарин. Данные о применении надропарина при ХПН ограничены [45]. Принимая во внимание высокую способность эноксапарина к биоаккумуляции, у пациентов с выраженной ХПН, особенно при необходимости длительного лечения, по-видимому, предпочтительно назначение далтепарина. В связи с незначительным биоаккумуляцией далтепарина его применение, по сравнению с другими НМГ, сопряжено с меньшим риском кровотечений. ☺

Фрагмин® – безопасный антикоагулянт для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с нарушением функции почек*³



* у больных с тяжелой почечной недостаточностью, получающих далтепарин в течение 10 дней

Следует соблюдать осторожность при назначении Фрагмина® пациентам с повышенным риском развития кровотечений; к этой группе относятся пациенты с тромбоцитопенией, нарушениями функций тромбоцитов, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией⁴.



Фрагмин.

Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не повышает риск кровотечений у больных с почечной недостаточностью, т.к. не аккумулируется в организме¹⁻³

Краткая характеристика лекарственного препарата Фрагмин® (полную информацию см. в инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®)⁴

Международное непатентованное название: Далтепарин натрия. **Фармакологическое действие:** Антикоагулянтное средство прямого действия. Низкомолекулярный гепарин. **Показания к применению:** Лечение острого тромбоза вен и тромбоэмболии легочной артерии; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима); нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ); длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину. Иммуная тромбоцитопения. Кровотечение (клинически значимое). Выраженные нарушения системы свертывания крови. Септический эндокардит. Недавние травмы или оперативные вмешательства на органах центральной нервной системы, органах зрения и/или слуха. **Способ применения и дозы:** Фрагмин® нельзя вводить внутримышечно! При выборе дозы и режима введения следует обращаться к инструкции по медицинскому применению. **Побочное действие:** Отмечаются следующие побочные явления (с частотой $\geq 1\%$): кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая неиммунная тромбоцитопения, болезненность в месте инъекции, аллергические реакции, а также переходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы). **Особые указания:** При проведении нейроаксиальной анестезии или при выполнении спинномозговой пункции существует повышенный риск развития эпидуральной или спинальной гематомы. Высокие дозы препарата Фрагмин следует применять с особой осторожностью у больных в раннем послеоперационном периоде.

РУ П N014647/01-140109; П N014647/02-160109; П N012506/01-150711



Представительство Корпорации
«Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорэйшн» (США)
123317, Москва, Пресненская наб., д.10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 495 2875000
Факс.: +7 495 2875300

1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.
3. P.Shhmid et al. Swiss Med WKLY 2009;139 (31-32): 438-452
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин®



Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек

Д.м.н., проф. В.М. ЕРМОЛЕНКО, к.м.н. Н.Н. ФИЛАТОВА

В кратком обзоре приводятся сведения о влиянии относительно нового фосфатбиндера – Ренагеля (севеламера) – на скорость коронарной кальцификации, морбидность и летальность диализных больных.

Сердечно-сосудистые осложнения – это основная причина летальности у больных хронической болезнью почек (ХБП) с различной степенью нарушения почечной функции, включая пациентов на заместительной почечной терапии, у которых смертность от сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от возраста в 100–500 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции. Наряду с традиционными факторами риска такая частота патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП обусловлена минеральными и костными нарушениями (ХБП-МКН), одним из которых является эктопическая кальцификация с отложениями кальция фосфата в стенке сосудов и сердечных клапанов.

По локализации выделяют 3 основных типа кальцификации сосудов при ХБП:

- интимальную (атеросклеротическую) артериопатию, часто встречающуюся и в популяции,

у пожилых, курильщиков, больных артериальной гипертензией и гиперлипидемией;

- медиальную артериопатию, при которой депозиты кальция локализуются в tunica media артерий (склероз Менкеберга), встречающегося преимущественно при ХБП (60% против 20% в популяции);
- кальцифицирующую артериопатию, чреватую развитием обширных кожных некрозов и высокой смертностью.

В отличие от интимальной кальцификации медиальная связана с гладкомышечными клетками сосудов (Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC), экспрессирующих ряд контрактильных протеинов (альфа-SM актин, SM-MHC, SM-22-альфа, кальпонин), участвующих в поддержании сосудистого тонуса, но не достигших терминальной дифференциации и способных к дедифференциации, пролиферации и фенотипическим изменениям, преобразующим VSMC в остеобластоподобные,

хондроцитоподобные или адипоцитоподобные клетки.

Если при атеросклерозе повреждение VSMC обусловлено отложениями в интиму липидов и хроническим воспалением, то при ХБП изменения VSMC являются следствием минерального дисбаланса и не в последнюю очередь гиперфосфатемии. Фосфор в избытке накапливается в матричных пузырьках (matrix vesicles) на плазмменных мембранах VSMC и при высвобождении вызывает остеобластическую трансформацию VSMC с гиперэкспрессией транскрипционных факторов Runx2 и Sox9 и других, активирующих гены факторов кальцификации – щелочной фосфатазы, костного сиалопротеина (BSP), остеокальцина, а также коллагена II типа. Одновременно снижается продукция локальных и системных ингибиторов кальцификации – фетуина А, матричного Gla-протеина (MGP), остеопротегерина. Результатом этих событий является ускоренная сосудистая кальцификация, причем этот процесс принципиально не отличается от физиологической оссификации.

Кальцификация интимы у больных с ХБП, как и в популяции, встречается в атеросклеротически измененной аорте, коронар-



ных артериях, почечных артериях, артериях миокарда, клапанах сердца и обуславливает развитие тромботических осложнений, инфаркта миокарда, реноваскулярной гипертензии, заболевания периферических сосудов. Отложения кальция в *media* и развитие склероза Менкеберга увеличивает жесткость артерий, усугубляет гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию. Нередко оба вида кальцификации, верифицируемые с помощью электронно-пучковой и мультисрезовой томографии, встречаются совместно и повышают риск сердечно-сосудистой морбидности и летальности, в том числе у молодых пациентов на заместительной почечной терапии [1–3].

Эктопическая кальцификация развивается как у больных с вторичным гиперпаратиреозом, так и при адинамическом заболевании скелета [4], однако механизм ее развития различен. При вторичном гиперпаратиреозе кальцификации способствует остеокластическая резорбция кости с избыточным поступлением кальция и фосфата в циркуляцию, в то время как при адинамическом заболевании скелета кальцификация индуцируется нутриционной гиперфосфатемией и неспособностью костной ткани из-за сниженного метаболизма ассимилировать кальций и фосфаты.

Особая роль в развитии минерально-костных нарушений и эктопической кальцификации, в том числе коронарных сосудов, принадлежит гиперфосфатемии [5], что диктует необходимость жесткого контроля уровня фосфора в крови больных ХБП с нарушением функции почек.

Применяемый в клинике с 1997 г. фосфатбиндер Ренагель (севеламер) представляет собой ионообменную смолу, не содержащую кальция и алюминия, способную абсорбировать фосфаты в обмен на ионы хлора. Последние могут усугублять ацидоз у больных с преддиализной ХПН, приводя к появлению связанных с ацидозом диспептических расстройств

и заторможенности, однако применение Ренагеля в РФ зарегистрировано только для пациентов на диализе, а возможные нарушения кислотно-щелочного равновесия корректируются при процедуре диализа. В отличие от содержащих кальций фосфатбиндеров (ацетат и карбонат кальция), прием Ренагеля не сопровождается повышением содержания кальция в крови, однако конкуренцию фосфатам за места связывания в молекуле Ренагеля могут составлять бикарбонат и короткоцепочечные жирные кислоты [6].

Следует иметь в виду, что некоторые препараты могут влиять на гипофосфатемические эффекты Ренагеля. Согласно А. Carpanini и соавт. (2005) [7], повышение pH желудочного сока на фоне приема омега-3 снижает способность Ренагеля корректировать гиперфосфатемию, хотя эти данные невелики и требуют дальнейшего изучения.

Многочисленными исследованиями, выполненными в последние 15 лет, показано, что лечение Ренагелем пациентов с ХБП на заместительной почечной терапии наряду с фосфором снижает произведение $Ca \times P_i$ в сыворотке, активность щелочной фосфатазы, содержание паратгормона, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка, конечных продуктов гликирования. На фоне приема Ренагеля значимо реже, чем при использовании в качестве фосфатбиндеров ацетата и карбоната кальция, наблюдаются эпизоды гиперкальциемии [8–11]. Предполагается, что эти обусловленные Ренагелем изменения замедляют темпы кальцификации сосудов и в конечном итоге снижают риск общей и сердечно-сосудистой морбидности и летальности диализных больных, уменьшают частоту госпитализаций.

Особый интерес, учитывая исходные лечения диализом, представляют исследования о воздействии Ренагеля на кальцификацию коронарных сосудов. Еще в 2002 г. G. Chertow и соавт. [12] показали,

что лечение 57 диализных больных Ренагелем в дозе 800 мг/сут в течение 52 недель или кальция карбонатом оказывало одинаковый гипофосфатемический эффект (уровень фосфора в сыворотке 5,1 мг/дл), но индуцировало у получавших кальция карбонат более высокую концентрацию кальция в сыворотке (9,7 против 9,5 мг/дл) и частые эпизоды гиперкальциемии (16% против 5%), а также более глубокое подавление секреции паратгормона и увеличение содержания кальция в коронарных артериях. У больных, лечившихся Ренагелем, содержание кальция в коронарных сосудах не изменилось. Аналогичные результаты получены при сравнении Ренагеля с кальция ацетатом [13]. G. Block и соавт. (2005) [14], изучая влияние Ренагеля на коронарную кальцификацию, провели скрининг 148 вновь поступающих на гемодиализ больных, 75 из которых в течение 18 месяцев получали содержащие кальций фосфатбиндеры, а 73 – Ренагель. Содержание кальция в коронарных артериях определяли посредством электронно-пучковой томографии и оценивали по шкале Agatston. Конечный результат удалось оценить у 55 и 54 пациентов соответственно. К концу периода наблюдения показатели шкалы увеличились на 127 пунктов у первых и только на 11 пунктов у вторых. Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют, что накопление кальция в коронарных артериях происходило в 11 раз медленнее на фоне приема Ренагеля, чем при применении содержащих кальций фосфатбиндеров. По данным M. Izumi и соавт. (2008), также замедляется кальцификация аорты [15].

Замедление кальцификации свойственно не только для диализных больных. Применение Ренагеля замедляло кальцификацию артерий и у больных с преддиализной ХПН. На фоне 2-летнего применения Ренагеля у больных 2-й стадией ХБП степень кальцификации сосудов сердца практически не изменилась, но существенно увеличилась у пациентов на низ-

Нефрология



кофосфатной диете и в меньшей степени – у получавших содержащие кальций фосфатбиндеры [16]. Замедление кальцификации коронарных сосудов рассматривается в качестве важнейшей терапевтической задачи, поскольку существует зависимость выживаемости диализных больных от выраженности кальцификации. Из 127 поступивших на гемодиализ пациентов 60 в течение 44 месяцев получали Ренагель и 67 – содержащие кальций фосфатбиндеры. За время наблюдения в первой группе умерли 11 и во второй – 23 человека. Основными предикторами летального исхода являлись степень исходной кальцификации, сахарный диабет и возраст. С учетом всех рисков Ренагель существенно улучшал выживаемость больных [17].

Замедление кальцификации коронарных сосудов на фоне приема Ренагеля связывают как с контролем гиперфосфатемии, так и с воздействием Ренагеля на липидный профиль [18]. При сравнимом уровне холестерина липопротеинов низкой плотности различий в скорости прогрессирования коронарной кальцификации в течение года лечения Ренагелем (n = 100) и кальция ацетатом (n = 103) у больных не выявлено.

Под влиянием Ренагеля снижается скорость пульсовой волны, что свидетельствует об уменьшении жесткости аорты [19]. Препарат, облегчая работу сердца, способствует снижению частоты госпитализаций, в том числе от сердечно-сосудистых осложнений. По данным А. Collins и соавт. (2000; 2001) [20, 21], у 152 больных на хроническом гемодиализе на фоне 17-месячного лечения Ренагелем в дозе 5,3 г/сут уменьшилось содержание в сыворотке общего холестерина (со 175 до 147 мг/дл), холестерина липопротеинов низкой плотности (с 107 до 75 мг/дл), триглицеридов (со 164 до 153 мг/дл), повысился уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (с 36 до 42 мг/дл). Риск госпитализации пациентов, получавших Ренагель, составил

46–54% от такового по сравнению с больными, лечившимися другими фосфатбиндерами.

Влияние Ренагеля на летальность больных с ХБП анализируется как в отдельных работах, так и в метаанализах. Согласно J. Frazao и T. Adrago (2008) [22], лечение Ренагелем в течение 1 года не сказывалось на метаболизме костной ткани и ее минерализации, но улучшало архитектуру трабекулярной кости и выживаемость диализных превалентных пациентов и больных старше 65 лет. В ретроспективном исследовании А. Bozdecki и соавт. (2007) [23] 608 диализных пациентов с целью контроля гиперфосфатемии в течение 2 лет лечились Ренагелем и 708 больных – содержащими кальций фосфатбиндерами. К концу периода наблюдения в первой группе умерли 24% больных и во второй – 30%. Следует, однако, отметить, что пациенты первой группы были моложе и в меньшей степени обременены сопутствующими заболеваниями (индекс Charlson). W. Suki и соавт. (2007) [24] в течение 20,3 месяца и 19,6 месяца наблюдали 2103 больных на гемодиализе, получавших Ренагель (n = 1053) или препараты кальция (n = 1050). Из наблюдения выбыли соответственно 502 и 533 пациента. Хотя выживаемость пациентов сильно зависела от возраста, Ренагель снижал летальность от всех причин у больных старше 65 лет. Летальность от сердечно-сосудистых осложнений в группах оставалась примерно одинаковой. В проспективном рандомизированном исследовании RIND (Renagel in New Dialysis) кальцификация коронарных артерий и летальность пациентов, получавших Ренагель, были ниже, чем у больных, принимавших кальциевые фосфатбиндеры [17].

В репрезентативном мультицентровом исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), в котором участвовало более 2000 больных, не установлено влияния Ренагеля в сравнении с кальциевыми фосфатбиндерами на общую и сердечно-сосудис-

тую летальность, морбидность, частоту госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями, но отмечено значительное снижение частоты госпитализаций по различным причинам и числа дней, проведенных в стационаре [25].

Не выявлено различий в действии Ренагеля и содержащих кальций фосфатбиндеров на общую и сердечно-сосудистую летальность и частоту костной патологии в метаанализах М. Tonelli, 2007 [26], и S. Navaneethan, 2009 [27], однако во многих других метаанализах удалось подтвердить положительное влияние Ренагеля на выживаемость.

На основании анализа 8 рандомизированных контролируемых исследований S. Jamal и соавт. (2009) [28] пришли к выводу, что применение Ренагеля замедляет кальцификацию коронарных сосудов, но не влияет заметно на общую и сердечно-сосудистую летальность. Уменьшение интенсивности кальцификации коронарных артерий и аорты и снижение летальности на фоне использования Ренагеля в сравнении с кальцийсодержащими фосфатбиндерами установлено в метаанализе, выполненном М. Mason и В. Shepler (2010) [29, 30].

Лечение коморбидной патологии ХБП-МКН нельзя представить без фосфатбиндеров. Ряд исследований продемонстрировал увеличение сердечно-сосудистых рисков у больных, получающих содержащие кальций препараты, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения, и особенно влияние их на сердечно-сосудистую и общую смертность. Однако уже сейчас можно считать оправданным выявление пациентов из группы риска развития гиперкальциемии, у которых применение фосфатбиндеров, не содержащих кальций, имеет определенные преимущества, что отражено как в международных (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), так и в национальных рекомендациях по ХБП-МКН. ☺

Выбор ради жизни

Программа помощи диализным пациентам



- **фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальция.^{1, 7}**
- **надежно контролирует уровень фосфора в сыворотке крови.¹⁻³**
- **не накапливается в тканях и замедляет прогрессирование кальциноза.^{2, 3, 5}**
- **повышает выживаемость пациентов на диализе.^{4, 6}**

RU-SEV.12.09.05

Краткая инструкция по применению препарата Ренагель[®]

Основная информация о продукте: Ренагель[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг.

Активная субстанция: севеламер.

Состав. Каждая таблетка содержит 800 мг севеламера. Каждая таблетка также содержит кремния диоксид коллоидный, стеариновую кислоту и воду очищенную.

Состав оболочки. Гипромеллоза низкомолекулярная E5, гипромеллоза высокомолекулярная E15, диацилированные моноглицериды, вода очищенная. Надписи нанесены краской, которая содержит железный оксид черный E172, гипромеллозу E464, изопропиловый спирт, пропиленгликоль и воду очищенную.

Показания к применению. Профилактика гиперфосфатемии у взрослых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Ренагель[®] показан при гиперфосфатемии у взрослых больных, находящихся на гемодиализе. Ренагель[®] следует применять как часть комплексной терапии, направленной на предупреждение поражения костей в связи с заболеванием почек и включающей в себя добавки кальция, 1,25-дигидроксистероидов D3 или один из его аналогов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к севеламеру или к любому другому из компонентов препарата, гипофосфатемия, кишечная непроходимость, детский возраст до 18 лет.

С осторожностью. Воспалительные заболевания кишечника, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (в том числе запор), обширные хирургические операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе.

Способ применения и дозы. Внутри, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая. Для больных, не получающих средства, связывающие фосфаты, дозировку следует подбирать индивидуально на основании измерения концентрации фосфатов в сыворотке крови, как показано в следующей таблице:

Уровень фосфатов сыворотки крови у больных, не получающих средства, связывающие фосфаты	Начальная доза таблеток Ренагель [®] 800 мг
1,76-2,42 ммоль/л (5,5-7,5 мг/дл)	3 раза в день по 1 таблетке
> 2,42 ммоль/л (> 7,5 мг/дл)	3 раза в день по 2 таблетки

Если Ренагель[®] назначен в качестве альтернативного препарата, связывающего фосфаты, его следует назначать в эквивалентных дозах в пересчете 1 мг на 1 мг в сравнении с кальциевыми препаратами, связывающими фосфаты, которые больной принимал до этого. Следует тщательно следить за концентрацией фосфатов в сыворотке крови и подбирать дозу препарата Ренагель[®] таким образом, чтобы уровень фосфатов в сыворотке крови снижался до 1,76 ммоль/л (5,5 мг/дл) или ниже. До достижения стабильного уровня фосфатов в сыворотке крови последний следует контролировать каждые две или три недели, после чего также следует осуществлять регулярный контроль этого показателя. Дозировка может варьировать от 1 до 5 таблеток по 800 мг при каждом приеме пищи. Средняя суточная доза составляет 7 г севеламера. Ренагель[®] следует принимать во время еды и придерживаться при этом установленной диеты. Таблетки следует глотать целиком. Их нельзя разжевывать.

Нежелательные эффекты. Нежелательные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований и расцененные как, вероятно, связанные с применением препарата Ренагель[®], классифицированы как очень часто встречаемые (> 1/10) и часто встречаемые (> 1/100, < 1/10). Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боль в брюшной полости, запор, диарея, диспепсия (очень часто встречаемые), метеоризм (часто встречаемый). Расстройства со стороны центральной нервной системы: головная боль (очень часто встречаемая).

Сердечно-сосудистые расстройства: гипотензия, гипертензия (очень часто встречаемые). Общие расстройства: боль различной локализации (очень часто встречаемая). Кожные изменения: зуд (очень часто встречаемый) и сыпь (часто встречаемая). Инфекционные осложнения: фарингит (часто встречаемый). Большинство этих случаев часто наблюдается у пациентов в 5-й стадии хронической почечной недостаточности и не обязательно связано с применением препарата Ренагель[®]. При применении препарата Ренагель[®] в клинической практике в очень редких случаях наблюдалась кишечная непроходимость.

Беременность и лактация. Безопасность препарата Ренагель[®] у женщин во время беременности и кормления грудью не установлена.

Влияние на способность управления автомобилем и на работу с механизмами. Не выявлено.

Условия отпуска. По рецепту врача.

Условия хранения. В плотно закрытом флаконе при температуре не выше 25 °С.

Срок годности. 2 года.

Регистрационный номер: ЛСП-001457/08.

Необходимо ознакомиться с полным текстом одобренной в РФ инструкции по медицинскому применению препарата.

Ссылки: 1. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM et al. Am J Kidney Dis. 1997; 29: 66-71. 2. Chertow GM, Burke SK, Raggi P et al. Kidney Int. 2002; 62: 245-252. 3. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Kidney Int. 2005; 68: 1815-1824. 4. Borzecki AM at Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2007; (32): 617-624. 5. Plone M, Petersen JS, Rosenbaum DP et al. Clin Pharmacokinet. 2002; 41: 517-523. 6. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Kidney Int. 2007; 71: 438-441. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренагель[®]. Регистрационный номер: ЛСП-001457/08.



Возможные подходы к терапии хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом

Д.м.н., проф. В.В. БОРИСОВ¹, к.м.н. М.С. НОВИКОВА¹,
д.м.н., проф. Е.М. ШИЛОВ¹, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО²,
к.м.н. Ю.А. ТИШОВА²

В статье проанализированы результаты проведенного авторами исследования возможностей препаратов тестостерона в коррекции андрогенного дефицита с целью снижения инсулинорезистентности и замедления прогрессирования атеросклероза с его общими для поражения почек и сердца факторами риска. Было определено, что коррекция андрогенного дефицита оказывает положительное действие на многочисленные факторы риска развития нефропатии и может замедлить прогрессирование хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом.

Введение

Прогноз большинства пациентов с метаболическим синдромом обусловлен наличием/отсутствием у них сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. По данным исследований HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), Framingham Heart Study, NHANES III (Health and

Nutrition Examination Survey III), Hoorn Study, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний во многом зависит от функции почек. Это связано с тем, что снижение почечной функции само по себе является проатерогенным состоянием, значительно ухудшающим сердечно-сосудистый прогноз [2–4].

В настоящее время самым ранним и обратимым признаком развития хронической болезни почек (ХБП)

у пациентов с метаболическим синдромом считается гиперфльтрация. М. Tomaszewski и соавт., обследовав более 1500 молодых мужчин (средний возраст 18,4 лет), определили, что высокий метаболический риск (избыточный вес, повышенное артериальное давление и дефицит липопротеинов высокой плотности) был связан с семикратным повышением скорости клубочковой фильтрации до манифестации сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Таким образом, можно говорить о том, что гиперфльтрация – самый ранний признак ХБП, ассоциированный с высоким метаболическим риском, – предшествует развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В проведенном нами исследовании была подтверждена связь гиперфльтрации с основными компонентами метаболического синдрома: она чаще наблюдалась у молодых мужчин (n = 28, средний возраст 49,6 ± 8,4 лет) с метаболическим синдро-



мом и андрогенным дефицитом (рис. 1).

Андрогенный дефицит и его коррекция

По данным крупных международных исследований MMAS (Massachusetts Male Aging Study) [6], Telecom Study [7], Tromso Study [8], EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk) [9], MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [10], андрогенный дефицит является одной из причин инсулинорезистентности и фактором риска метаболического синдрома. Было также установлено, что коррекция андрогенного дефицита препаратами тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом снижает инсулинорезистентность и замедляет прогрессирование атеросклероза с его общими для поражения почек и сердца факторами риска [11–14]. С учетом данного факта нами совместно с ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России было исследовано влияние терапии тестостероном на факторы риска ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний (инсулинорезистентность, висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперлептинемия) и на ранние признаки почечного поражения (гиперфильтрацию, альбуминурию) у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом.

Материалы и методы

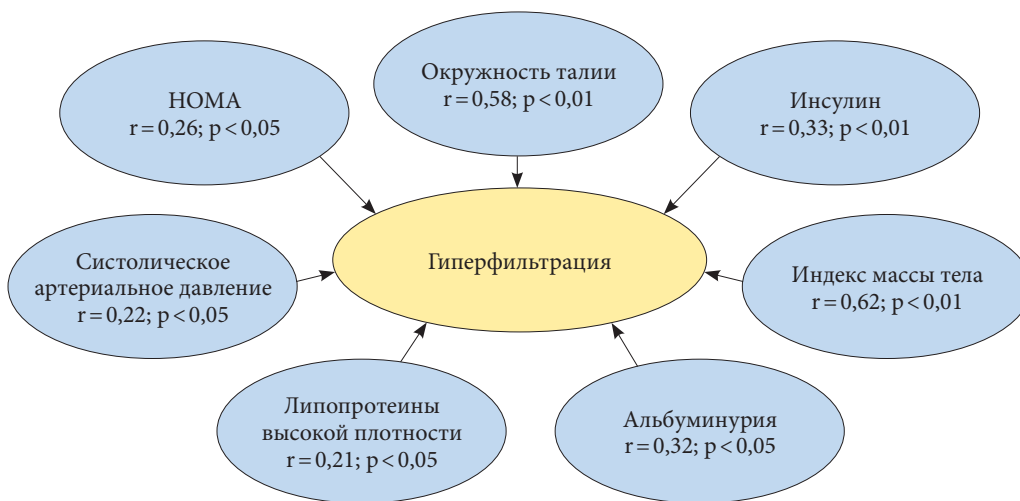
В исследовании приняли участие 76 мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом в возрасте от 35 до 69 лет (средний возраст 53,6 лет), которые были рандомизированы на две группы: основную (n = 38), получавшую препарат тестостерона, и контрольную (n = 38), получавшую плацебо. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по проводимой терапии и основным оцениваемым показателям (табл.).

Таблица. Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа (n = 38)	Контрольная группа (n = 38)	P
Возраст, лет	52,4 ± 10,1	52,7 ± 8,1	0,8
Курение	n = 7 (23,3%)	n = 10 (28,6%)	0,6
Вес, кг	107,8 ± 19,4	105,9 ± 21,1	0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	34,1 ± 5,3	32,4 ± 7,9	0,2
Окружность талии, см	116 ± 14,0	113,5 ± 13,8	0,4
Сахарный диабет 2 типа	n = 6 (23,5%)	n = 5 (13,9%)	0,3
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	n = 16 (45,7%)	n = 12 (33,3%)	0,2
Прием статинов	n = 5 (14,3%)	n = 2 (5,6%)	0,2
Прием метформина	n = 6 (17,1%)	n = 5 (13,9%)	0,7
Индекс НОМА	9,3 ± 10,7	6,3 ± 5,6	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	138,5 ± 19,8	136,0 ± 14,5	0,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	89,1 ± 9,8	88,5 ± 9,6	0,7
Триглицериды, ммоль/л	2,3 ± 1,7	2,2 ± 1,8	0,7
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,8 ± 0,9	3,6 ± 1,0	0,5
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3*	0,01
Холестерин, ммоль/л	5,4 ± 1,1	5,6 ± 1,1	0,4
Глюкоза, ммоль/л	6,4 ± 3,0	6,3 ± 1,4	0,7
Общий тестостерон, нмоль/л	7,8 ± 4,0	9,4 ± 6,6	0,2
Свободный тестостерон, пмоль/л	150,1 ± 63,6	147,1 ± 91,8	0,8
Лептин, нг/мл	29,2 ± 23,8	27,9 ± 30,9	0,8
Инсулин, мЕД/мл	33,7 ± 35,6	22,4 ± 18,6	0,1
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	102,7 ± 30,9	103,6 ± 24,7	0,8
Соотношение альбумина к креатинину, мг/ммоль	2,6 ± 4,0	2,8 ± 9,7	0,8

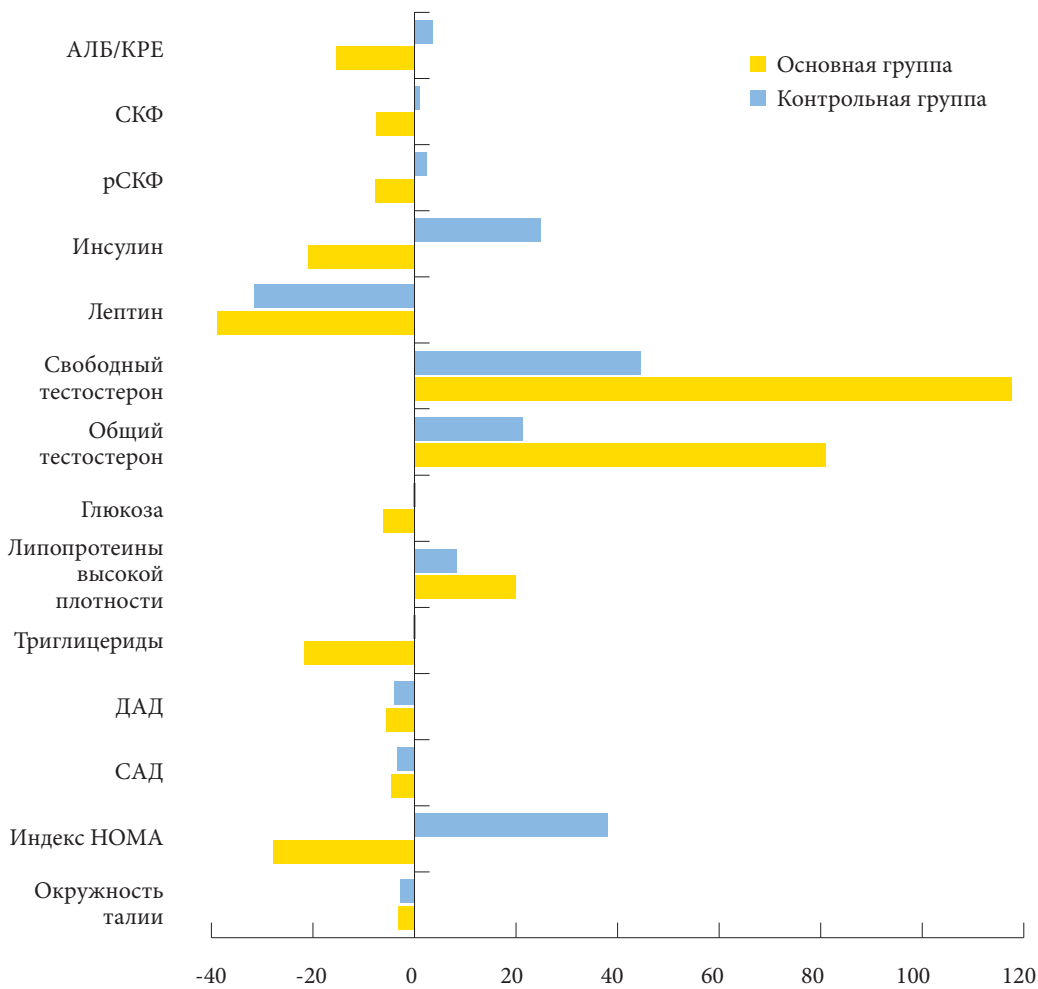
рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с коррекцией на стандартную поверхность тела.

* p < 0,05.



НОМА – математическая модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – НОМА).

Рис. 1. Факторы, связанные с гиперфильтрацией



АЛБ/КРЕ – соотношение альбумина к креатинину; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта – Голта; рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная с коррекцией на стандартную поверхность тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.

Рис. 2. Динамика исследуемых показателей в опытной и контрольной группах через 30 недель после начала терапии препаратом тестостерона

Уровень липопротеинов высокой плотности был достоверно выше в контрольной группе (без терапии тестостероном), поэтому показатель липопротеинов высокой плотности был включен в исследование. Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м²) рассчитывали по формуле Кокрофта – Голта с коррекцией на стандартную поверхность тела [15, 16]. Альбуминурию определяли по соотношению альбумина к креатинину в моче. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипер-

тензии, соотношение альбумина к креатинину в моче > 2,5 мг/ммоль считалось диагностически значимым. Инсулинорезистентность находили по методике D. Matthews через математическую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment, НОМА) [17, 18].

Результаты исследования

Через 30 недель после проводимой терапии тестостероном (3 инъекции препарата тестостерона) статистически значимые различия были получены по уровню скорости клубочковой фильтрации (дельта = -8%, p = 0,01); альбуминурии

(дельта = -15%, p = 0,02) и следующим исследуемым показателям: окружность талии (дельта = -3%, p = 0,03); НОМА (дельта = -28%, p = 0,03); диастолическое артериальное давление (дельта = -6%, p = 0,04); уровень липопротеинов высокой плотности (дельта = +20%, p = 0,04); лептина (дельта = -39%, p = 0,02); тестостерона общего (дельта = +81%, p = 0,00) и свободного (дельта = +118%, p = 0,00). Наблюдалась также тенденция к различию по уровню триглицеридов (дельта = -22%, p = 0,06) и систолическому артериальному давлению (дельта = -5%, p = 0,09) (рис. 2).

В контрольной группе было определено статистически достоверное уменьшение окружности талии (дельта = -2,8%, p = 0,04) и уровня лептина (дельта = -32%, p = 0,03), однако в отношении других исследуемых показателей значимой динамики не было.

Было изучено влияние терапии тестостероном на функцию почек в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации. Через 30 недель после начала терапии распространенность гиперфильтрации в подгруппе мужчин, получавших препарат тестостерона, снизилась на 26%, в то время как в контрольной – выросла на 44% (p = 0,04) (рис. 3, 4).

Таким образом, в нашем пилотном исследовании на фоне коррекции андрогенного дефицита препаратом тестостерона у мужчин с метаболическим синдромом снизились альбуминурия и гиперфильтрация, индекс НОМА, уменьшились окружность талии, систолическое и диастолическое артериальное давление, дислипидемия, гиперлептинемия. Все эти факторы могут способствовать снижению риска развития ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний или замедлению их прогрессирования, улучшая прогноз таких пациентов.

Обсуждение

Гиперфильтрация и метаболические факторы риска – это закономерное проявление целого



ряда сложных биохимических нарушений на тканевом уровне, связующим звеном между которыми выступает инсулинорезистентность и вызванная ей гиперинсулинемия [19]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемию на сегодняшний день рассматривают как новый фактор риска почечной болезни в общей популяции, а гиперфильтрацию – как раннее последствие гиперинсулинемии и потенциальную мишень терапевтического действия [20]. В многочисленных пилотных работах [21, 22, 23] и крупном популяционном исследовании TIMES2 (Testosterone replacement in hypogonadal men with Metabolic Syndrome or type 2 diabetes) [24] был продемонстрирован положительный эффект терапии тестостероном в отношении инсулинорезистентности и гликемического контроля. В нашем исследовании инсулинорезистентность, определяемая по индексу НОМА, снизилась в основной группе (дельта = -28%, $p = 0,03$) и выросла в контрольной (дельта = +38%, $p = 0,02$). При этом распространенность гиперфильтрации в основной группе уменьшилась на 26%, в то время как в контрольной – на 44% ($p = 0,04$). Полученные данные представляют особый интерес в связи с тем, что существует вероятность снижения функции почек и развития ХБП из-за гиперфильтрации [20, 25].

Альбуминурия, как признак генерализованной эндотелиальной дисфункции и ранних стадий поражения почек, тесно связана с ухудшением фильтрационной функции почек [26] и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [27]. Снижение альбуминурии в основной группе, получавшей препарат тестостерона, и отсутствие этой динамики в контрольной группе, скорее всего, связаны с механизмом действия андрогенов на сосудистую стенку через модулирование активности K^+ -каналов гладкомышечных клеток и влияние тестостерона на синтез и выделение оксида азота [28]. Усиление син-

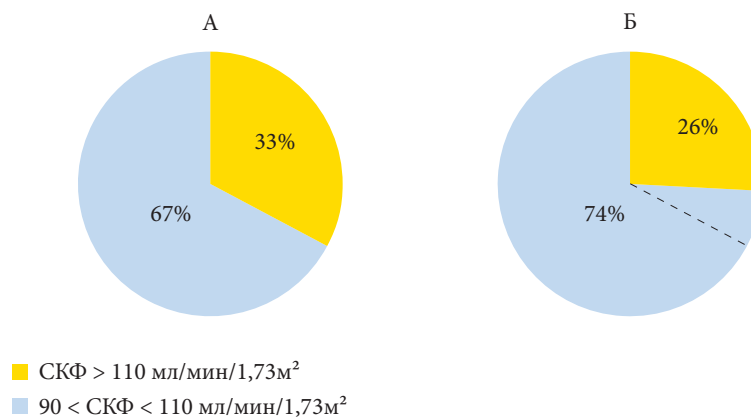


Рис. 3. Динамика гиперфильтрации в основной группе (А – до лечения, Б – после лечения)

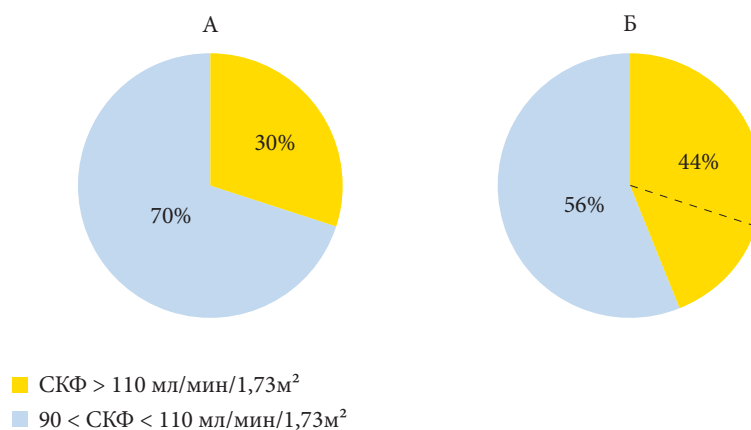


Рис. 4. Динамика гиперфильтрации в контрольной группе (А – до лечения, Б – после лечения)

теза оксида азота в присутствии тестостерона может снижать соотношение вазоконстрикторов и вазодилататоров, лежащее в основе эндотелиальной дисфункции [29]. Одним из вероятных механизмов снижения альбуминурии может быть также уменьшение гиперлептинемии [29]. Снижение гиперлептинемии было и в основной (дельта = -39%, $p = 0,02$), и в контрольной группе (дельта = -32%, $p = 0,03$).

По нашему мнению, снижение в основной группе альбуминурии (дельта = -15%, $p = 0,02$) и гиперфильтрации, как ранний признак поражения почек, связано с системным действием терапии тестостероном, приводящей к улучшению показателей:

окружности талии (дельта = -3%, $p = 0,03$), индекса НОМА (дельта = -28%, $p = 0,03$), диастолического (дельта = -6%, $p = 0,04$) и систолического (дельта = -5%, $p = 0,09$) артериального давления, уровня липопротеинов высокой плотности (дельта = +20%, $p = 0,04$), лептина (дельта = -39%, $p = 0,02$), триглицеридов (дельта = -22%, $p = 0,06$), тестостерона общего (дельта = +81%, $p = 0,00$) и свободного (дельта = +118%, $p = 0,00$).

Полученные результаты свидетельствуют о важном значении коррекции андрогенного дефицита в лечении метаболического синдрома и связанных с ним факторов риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. 🌐



Нефропротективное влияние коррекции инсулинорезистентности у больных с хронической болезнью почек

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, кафедра нефрологии и гемодиализа ФППОВ

² НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, отдел нефрологии

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, кафедра эндокринологии ФППОВ

⁴ Городская клиническая больница № 24, Москва

Е.И. ЛЕВАНКОВСКАЯ¹, к.м.н. М.С. НОВИКОВА¹,
к.м.н. М.Ю. ШВЕЦОВ², к.м.н. А.В. ЗИЛОВ³, Л.А. ЦИНЕВА⁴,
д.м.н., проф. Е.М. ШИЛОВ¹

Авторами было проведено исследование, целью которого было изучение влияния коррекции инсулинорезистентности с помощью метформина и сулодексида на показатели почечного процесса (скорость клубочковой фильтрации, протеинурия) у больных хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек. Результаты исследования подтвердили роль инсулинорезистентности в генезе почечного повреждения. Полученные данные позволяют обсуждать инсулинорезистентность как новый фактор риска прогрессирования нефропатии, а следовательно, как потенциальную мишень терапевтического действия в клинической практике.

Инсулинорезистентность является центральным звеном в генезе метаболического синдрома и непосредственно связана с метаболическими факторами риска хронической болезни почек (ХБП) – абдоминальным типом ожирения, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемией и артериальной гипертензией. В серии работ, выполненных

в нашем центре, показано, что поражение почек у больных с метаболическим синдромом проходит ряд последовательных стадий: гиперфильтрации, которая является самым ранним и обратимым признаком ХБП у больных с метаболическим синдромом, нормофильтрации с последующим прогрессирующим снижением фильтрационной функции [1]. Кроме этого, было установлено,

что у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и метаболическим синдромом ранняя стадия почечной болезни также характеризуется состоянием гиперфильтрации с последующим более быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием хронической почечной недостаточности (в отличие от больных без периферической инсулинорезистентности) [2, 3]. На основании полученных данных о влиянии периферической инсулинорезистентности на развитие и прогрессирование ХБП мы предположили потенциальное положительное действие терапии, направленной на снижение инсулинорезистентности, в отношении функции почек. Нами было проведено исследование с целью оценки влияния фармакологической коррекции инсулинорезистентности (метформин в комбинации с сулодексидом) на показатели почечной дисфункции, а также воспали-



тельные и метаболические факторы сосудистого и почечного повреждения.

Материалы и методы

В исследование вошло 35 больных (18 женщин, 17 мужчин, средний возраст $50,8 \pm 12,4$ лет) хроническими гломерулонефритами и хроническими тубулоинтерстициальными нефритами, ХБП 1–3-й стадии, которые наблюдались в Клинике нефрологии, терапии и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева (УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) и Городской клинической больнице №24 г. Москвы в период 2009–2011 гг. Критериями включения в исследование были:

- наличие хронических латентных иммуновоспалительных заболеваний почек;
- ХБП 1–3-й стадии;
- протеинурия менее 3 г/л и/или отсутствие нефротического синдрома;
- наличие у больных инсулинорезистентности.

Среди критериев исключения следует указать:

- ХБП 3–5-й стадии, сахарный диабет 1 и 2 типа;
- протеинурия более 3 г/л и/или нефротический синдром;
- иммуносупрессивная терапия, проводимая менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
- поражение почек при системных и онкологических заболеваниях.

В группе стандартной нефропротективной терапии и в группах, получавших сулодексид и комбинированную терапию (метформин и сулодексид), проводилось обследование в начале исследования, через 3 и 6 месяцев терапии в указанных режимах. Обследование включало измерение окружности талии, индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления; биохимический анализ крови с определением креатинина, глюкозы, концентрации триглицеридов и липопротеинов высокой плотности; гормональное исследова-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n = 12, стандартная терапия)	Группа 2 (n = 12, сулодексид)	Группа 3 (n = 11, метформин + сулодексид)	p
Средний возраст, годы	50,9 ± 12,4	52,3 ± 10,3	51,8 ± 12,4	0,5
Окружность талии, см	104,5 ± 9,8	103,1 ± 9,5	108,2 ± 16,2	0,08
Индекс массы тела	31,8 ± 4,8	29,0 ± 4,7	31,3 ± 6,9	0,3
Индекс НОМА	2,8 ± 1,1	3,4 ± 2,8	4,6 ± 3,1	0,3
С-пептид, нг/мл	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,7	3,7 ± 1,4	0,2
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,9 ± 0,5	2,5 ± 0,9	2,8 ± 1,4	0,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135,0 ± 20,4	136,8 ± 9,6	138,6 ± 10,9	0,4
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	85,0 ± 10,7	87,5 ± 6,9	92,1 ± 9,4	0,8
С-реактивный белок, мг/л	6,4 ± 9,7 (n = 10)	3,7 ± 2,8 (n = 12)	4,6 ± 4,9 (n = 10)	0,4
Адипонектин, мкг/мл	14,0 ± 12,4 (n = 10)	12,4 ± 6,8 (n = 12)	9,3 ± 5,2 (n = 10)	0,7
Плазминоген 1 типа, нг/мл	131,9 ± 60,5 (n = 10)	165,7 ± 84,5 (n = 10)	183,6 ± 85,5 (n = 10)	0,2
Протеинурия, г/л	0,5 ± 0,7	0,7 ± 0,8	0,6 ± 0,5	0,1
СКФ, мл/мин	76,4 ± 33,1	69,5 ± 25,4	77,7 ± 33,4	0,7
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	66,9 ± 26,6	66,3 ± 17,5	64,8 ± 23,8	0,9

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта.

рСКФ – скорость клубочковой фильтрации с учетом стандартной площади поверхности тела.

ние (концентрация иммунореактивного инсулина, С-пептида, адипонектина), иммунологическое исследование (определение уровня С-реактивного белка в сыворотке, концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме); оценка суточной экскреции белка с мочой методом турбодиметрии. Забор крови для исследований выполнялся натощак, после 10-часового периода голодания. Ранее проводимая терапия перед забором крови для исследования не отменялась.

Расчетные методы включали определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта (СКФ) без стандартизации на площадь поверхности и с учетом стандартной площади поверхности тела (рСКФ). Для оценки степени инсулинорезистентности был использован индекс НОМА (Homeostasis Model

Assessment) – математическая модель гомеостаза для расчета инсулинорезистентности по формуле, разработанной D. Matthews [4]: инсулин сыворотки натощак (мкЕд/мл) × глюкоза сыворотки натощак (ммоль/л) ÷ 22,5. Наличие периферической инсулинорезистентности определялось как значение индекса НОМА > 2,5.

После первичного обследования, выполненного в соответствии с протоколом, были сформированы три группы больных. Группы пациентов были сопоставимы (p < 0,05) по возрасту, полу, исходному уровню СКФ/рСКФ, индексу НОМА, основным оцениваемым параметрам и структуре стандартной терапии. Клинические данные больных в группах представлены в таблице 1.

Группа 1 (больные, получающие стандартную нефропротективную терапию). В группу вошли



Таблица 2. Динамика исследуемых показателей в группах через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа 1 (n = 12, стандартная терапия) (дельта, %)	Группа 2 (n = 12, сулодексид) (дельта, %)	Группа 3 (n = 11, метформин + сулодексид) (дельта, %)
Окружность талии, см	102,9 ± 10,1 (-0,9)	101,6 ± 8,6* (-1,5)	103,8 ± 15,3** (-4,2)
Индекс массы тела	30,5 ± 4,9 (-2,0)	28,2 ± 3,8 (-1,4)	32,2 ± 7,1** (-2,8)
Индекс НОМА	3,1 ± 1,7 (12,9)	2,5 ± 0,9 (-32,0)	3,0 ± 1,6** (-53,3)
С-пептид, нг/мл	2,9 ± 0,9 (17,2)	2,5 ± 1,1 (4,0)	3,2 ± 1,0* (-15,6)
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,2 ± 0,3* (11,8)	1,3 ± 0,4** (23,1)	1,2 ± 0,2 (12,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,8 ± 0,6 (-9,1)	2,2 ± 0,9 (-13,6)	2,2 ± 1,2 (-27,3)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134,2 ± 12,4 (-0,9)	134,2 ± 9,9* (-1,9)	133,7 ± 7,2 (-4,4)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82,9 ± 4,5 (-4,9)	80,0 ± 5,2 (-9,4)	86,8 ± 5,6 (-6,0)
С-реактивный белок, мг/л	6,3 ± 10,4 (-2,1)	2,5 ± 2,0 (-48,0)	3,6 ± 2,4 (-27,8)
Адипонектин, мкг/мл	11,5 ± 5,9 (-21,6)	14,0 ± 7,6 (-11,4)	13,4 ± 6,4** (30,6)
Плазминоген I типа, нг/мл	98,4 ± 37,5 (-34,0)	113,6 ± 82,8* (-46,0)	100,7 ± 49,8** (-82,3)
Протеинурия, г/л	0,5 ± 0,7 (12,0)	0,5 ± 0,7* (-37,3)	0,5 ± 0,6* (-16,0)
СКФ, мл/мин	71,2 ± 28,4 (-7,3)	76,8 ± 24,9 (3,7)	87,3 ± 37,6* (11,0)
pСКФ, мл/мин/1,73м ²	64,9 ± 23,4 (-6,2)	70,1 ± 19,5 (5,4)	71,8 ± 25,0* (9,7)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта.

pСКФ – скорость клубочковой фильтрации с учетом стандартной площади поверхности тела.

* 0,05 < p < 0,1 (тенденция к различию).

** p < 0,05 (различия достоверны).

12 больных, из них 42% мужчин (n = 5), 58% женщин (n = 7), в возрасте от 26 до 69 лет, 75% которых составили больные с хроническим гломерулонефритом (n = 9). У 3 больных была выполнена морфологическая верификация варианта хронического гломерулонефрита: 8% – ФСГС (n = 1), 16% – мезангиопролиферативный гломерулонефрит (n = 2). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (уратной и лекарственной этиологии) был диагностирован у 25% (n = 3) больных. В зависимости от стадии ХБП больные распределились следующим образом: 1-я стадия – 42% больных (n = 5), 2-я стадия – 17% (n = 2), 3-я стадия – 42% больных (n = 5). Абдоминальное ожирение присутствовало у 100% больных (n = 12),

избыточная масса тела была выявлена у 33% (n = 4), ожирение – у 58% больных (n = 7), периферическая инсулинорезистентность – у 66% (n = 8), гипертриглицеридемия – у 75% больных (n = 9), снижение липопротеинов высокой плотности – у 67% (n = 8), артериальная гипертензия присутствовала у 100% больных (n = 12). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 45%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 18%, статины – 31%. *Группа 2* (больные, получающие сулодексид в дополнение к стандартной терапии). В группу были включены 12 больных, 50% женщин (n = 6), 50% мужчин (n = 6), в возрасте от 28 до 67 лет, из них 75% составили больные с хроническим гломерулонефритом

(n = 9), 25% больных с мезангиопролиферативным вариантом нефрита (n = 3). В группу также вошли 25% больных (n = 3) с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (химической и уратной этиологии). У 8% больных (n = 1) была 1-я стадия ХБП, у 50% больных (n = 6) – 2-я стадия, у 41% больных (n = 5) – 3-я стадия. Абдоминальное ожирение присутствовало у 92% больных (n = 12), избыточная масса тела была выявлена у 42% (n = 5) больных, ожирение – у 34% (n = 4), инсулинорезистентность – у 50% (n = 6), гипертриглицеридемия – у 84% больных (n = 10), снижение липопротеинов высокой плотности – у 75% (n = 9), артериальной гипертензией страдали 100% больных (n = 12). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 60%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 15%, статины – 36%.

Группа 3 (больные, получающие комбинацию метформина и сулодексида в дополнение к стандартной терапии). Группа включала 11 больных, 45% мужчин (n = 5) и 55% женщин (n = 6), в возрасте от 28 до 69 лет, из них 73% больных с хроническим гломерулонефритом (n = 8), 2 больные была выполнена морфологическая верификация варианта хронического гломерулонефрита: 8% – мезангиопролиферативный вариант хронического гломерулонефрита (n = 1), 8% – фокальный сегментарный гломерулосклероз (n = 1). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (уратной и лекарственной этиологии) – 27% больных (n = 3). В зависимости от стадии ХБП пациенты распределились следующим образом: 1-я стадия – 25% больных (n = 3), 2-я стадия – 25% (n = 3), 3-я стадия – 45% больных (n = 56). Абдоминальное ожирение выявлено у 91% больных (n = 10), избыточная масса тела – у 45% больных (n = 5), ожирение – у 63% (n = 7), инсулинорезистентность – у 81% (n = 9), гипертриглицеридемия – у 82% больных (n = 9), снижение уровня липопротеинов высокой плотнос-



ти – у 73% (n = 8), артериальная гипертензия присутствовала у 100% больных (n = 11). Проводимая терапия: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – 45%, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II – 27%, статины – 36%. Всем больным, включенным в исследование, были даны рекомендации относительно диеты и режима физической активности. Сулодексид назначался в дозе 600 липопротеинлипазных единиц в виде внутримышечных инъекций (10 раз), с последующим переходом на прием препарата в виде капсул в дозе 500 липопротеинлипазных единиц в сутки. Метформин в комбинации с сулодексидом (по указанной выше схеме) назначался в дозе 850 мг в сутки с последующим увеличением суточной дозы в течение двух недель до 1700 мг. Средняя длительность лечения составляла 6 месяцев.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 7 с применением непараметрических статистических методов. Количественные данные представлены в виде средней арифметической \pm стандартное отклонение. Оценку различий между двумя группами проводили при помощи теста Манна – Уитни. Для сравнения средних в более чем двух независимых группах был использован тест Краскела – Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ считали, что имеется тенденция к различию. Описание качественных признаков представлено в процентах.

Результаты

К концу 6-го месяца лечения в группе комбинированной терапии (метформин + сулодексид) были получены положительные результаты относительно окружности талии (дельта = -4,2%, $p = 0,04$), индекса массы тела (дельта = -2,8%, $p = 0,02$), концентрации адипонектина (дельта = 30,6%, $p = 0,03$), уровня плазминогена

1 типа (дельта = -82,3%, $p = 0,04$). При этом выявлено достоверное, почти 50%-ное снижение периферической инсулинорезистентности, определяемой по индексу НОМА (дельта = -53,3%, $p = 0,01$). В группе, получавшей терапию сулодексидом в течение 6 месяцев, аналогичная динамика была недостоверной (табл. 2).

Наряду со снижением периферической инсулинорезистентности наблюдалась тенденция к нормализации основных показателей функции почки (увеличение СКФ/рСКФ, снижение уровня протеинурии) в группе комбинированной терапии (метформин и сулодексид): СКФ (дельта = 11,0%, $p = 0,07$), рСКФ (дельта = 9,7%, $p = 0,07$), суточная протеинурия (дельта = -16%, $p = 0,07$). В группе, получающей терапию сулодексидом, определена недостоверная положительная динамика в отношении показателей функции почек.

В группе стандартной терапии обращает на себя внимание недостоверное увеличение уровня маркеров инсулинорезистентности (индекса НОМА и С-пептида) с параллельным недостоверным снижением фильтрационной функции и нарастанием протеинурии (рис.).

Обсуждение

Ключевым звеном в патогенезе метаболического синдрома и отдельных его компонентов,

по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность. В ряде исследований у больных с метаболическим синдромом было показано, что инсулинорезистентность и вторичная гиперинсулинемия являются независимыми факторами, связанными с развитием гиперфильтрации, которая в настоящее время рассматривается как ранний признак почечного повреждения и предиктор появления микроальбуминурии [5–7]. Вместе с тем в клинической работе М.С. Новиковой и соавт. установлено, что формирование гиперфильтрации у больных с метаболическим синдромом может быть обратимым, и коррекция инсулинорезистентности, начатая на этом этапе поражения почек, может тормозить дальнейшее развитие ХБП [8].

Изменение образа жизни, доказавшее свою эффективность в ряде ключевых клинических исследований (Diabetes Prevention Program (DPP), Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP)), у мотивированных пациентов может резко повысить чувствительность к инсулину [9, 10]. Однако у ряда больных вследствие выраженности инсулинорезистентности или в силу низкой приверженности к рекомендациям изменения образа жизни оказывается недостаточным. Результаты крупных популяционных исследований показали,

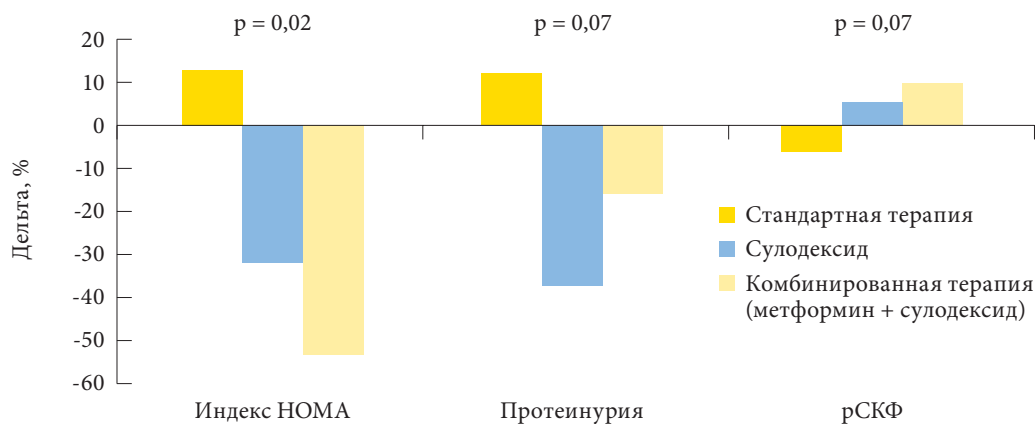


Рис. Изменение показателей почечного процесса и инсулинорезистентности (индекс НОМА) в группах через 6 месяцев терапии



что назначение метформина на стадиях предиабета позволяет эффективно снизить риск развития сахарного диабета 2 типа. В исследовании DPP выявлено снижение риска развития сахарного диабета 2 типа на 58% ($p < 0,001$) при интенсивном изменении образа жизни и на 31% ($p < 0,001$) – на фоне терапии метформином в дозе 1700 мг/сут по сравнению с плацебо [9]. В рандомизированном популяционном исследовании IDPP метформин продемонстрировал снижение вероятности развития сахарного диабета 2 типа равнозначно на 30% в обеих группах, вне зависимости от модификации образа жизни, по сравнению с плацебо [10].

В результате в решении Согласительной конференции Американской диабетической ассоциации (ADA) в 2007 г. метформин назван единственным препаратом в медикаментозной профилактике СД 2 типа [11–15]. Кроме этого, данные масштабных проспективных исследований доказывают, что метформин обладает собственными ангиопротективными и кардиопротективными эффектами. Исследование по лечению сахарного диабета 2 типа UKPDS 34 (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) показало, что применение метформина ассоциировано со снижением риска связанных с диабетом конечных исходов на 32% ($p = 0,0023$), инфаркта миокарда – на 39% ($p = 0,01$), общей смертности – на 36% ($p = 0,011$) и смерти от связанных с диабетом причин – на 42% ($p = 0,017$) [16]. По-видимому, вклад метформина в улучшение кардиоваскулярных конечных точек связан с наличием дополнительных (неантигипергликемических) эффектов метформина на клеточные процессы, лежащие в основе атеросклероза, включающих нормализацию липидного профиля и функции сосудистого эндотелия, подавление хронического воспалительного стресса, улучшение функции системы гемостаза [17–25].

Последние исследования расширили границы применения метформина для пациентов с ХБП.

В 2009 г. National Evidence Based Guidelines for Blood Glucose Control in type 2 diabetes рекомендовано применять метформин у пациентов с 3-й стадией ХБП и считать 4-ю и 5-ю стадии ХБП абсолютным противопоказанием для его назначения. W.G. Herrington и соавт. на основании имеющихся к настоящему времени данных и с учетом степени снижения клиренса метформина на разных стадиях ХБП рекомендовали снижение дозы метформина на 50% у больных с ХБП 2-й стадии (СКФ 90–60 мл/мин), с последующим снижением суточной дозы метформина дополнительно на 50% у больных с ХБП 3-й стадии (СКФ 30–60 мл/мин) [26].

Метаболическим действием, направленным на улучшение липидного обмена, проявляющимся снижением содержания триглицеридов в составе атерогенных фракций липопротеинов, является препарат из группы гликозаминогликанов – сулодексид [27]. В клинических исследованиях у больных с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии и протеинурии [28–31], идиопатической IgA-нефропатией [32] и в многочисленных экспериментальных исследованиях [33–35] было установлено положительное действие сулодексида в отношении протеинурии. Сулодексид, обладающий нефропротективным действием, нормализует функции сосудистого эндотелия, ослабляет нефротоксическое влияние протеинурии (за счет подавления трансформирующего фактора роста бета), а также восстанавливает содержание гепарансульфата в структуре протеогликанов подоцитов и базальной мембраны капилляров почек (в результате подавления экспрессии фермента гепариназы-1) [32–36].

Таким образом, сравнительная оценка эффективности стандартной нефропротективной терапии, терапии сулодексидом и комбинированной терапии, включающей сулодексид и метформин, на выраженность инсу-

линорезистентности, традиционные (висцеральное ожирение, дислипидемия) и обсуждаемые факторы риска ХБП (дефицит адипонектина, высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке и плазминогена 1 типа), параллельно с определением параметров почечной функции у больных с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек, выявила значимое улучшение исследуемых показателей в группе комбинированной терапии. Эффект комбинированной терапии заключался в снижении степени выраженности прогностически неблагоприятных факторов ХБП, таких как окружность талии и индекс массы тела, дефицит адипонектина и содержание в плазме плазминогена 1 типа. Полученная динамика сочеталась с достоверным снижением периферической инсулинорезистентности и тенденцией к улучшению показателей функции почек (повышение фильтрационной функции, снижение протеинурии). По-видимому, положительная динамика почечной функции в группе комбинированной терапии отражает общее положительное влияние коррекции инсулинорезистентности на течение ХБП, что, однако, требует проведения дальнейших исследований для уточнения патогенетических механизмов этой динамики.

Заключение

Положительная динамика показателей почечного процесса, ассоциированная с коррекцией инсулинорезистентности, подтверждает возможную дополнительную роль инсулинорезистентности в генезе почечного повреждения и позволяет рассматривать инсулинорезистентность как патогенетический фактор прогрессирования нефропатии, коррекция которого способствует дальнейшей стабилизации почечной функции у больных хроническими иммуновоспалительными заболеваниями почек и метаболическим синдромом. ☺



Ренокардиальные взаимодействия: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

К.М.Н. Т.Е. РУДЕНКО, д.м.н., проф. И.М. КУТЫРИНА

По данным многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, больные с нарушением функции почек находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. Установленная взаимосвязь сердечной и почечной патологий, при которых патофизиологическое нарушение в одном из органов может приводить к дисфункции другого, определена понятием «кардиоренальный синдром» (КРС) [2, 3]. По классификации, предложенной С. Ronco, существует 5 типов КРС [2]. Далее будут рассмотрены превентивные и терапевтические стратегии кардиоренальных взаимоотношений при 4 типе КРС, когда возникновение первичного почечного поражения приводит к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы. По мере нарастания выраженности

Проблема взаимоотношений «сердце – почки» чрезвычайно актуальна в современной нефрологии в связи высокой распространенностью хронической болезни почек в популяции, с одной стороны, и эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний – с другой. Обсуждаются различные стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, включающие назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II; бета-адреноблокаторов; препаратов, блокирующих ГМГ-КоА-редуктазу (статинов). Дополнительными мерами снижения риска сердечно-сосудистых осложнений являются коррекция анемии (препаратами рекомбинантного эритропоэтина человека и препаратами железа), профилактика и лечение нарушений фосфорно-кальциевого обмена и обеспечение адекватной заместительной терапии.

хронической болезни почек (ХБП) происходит прогрессирование гипертрофии левого желудочка сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции,

«ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла [4]. Увеличение сердечно-сосудистого риска при ХБП сопряжено со степенью нарушения почеч-



По мере нарастания выраженности хронической болезни почек происходит прогрессирование гипертрофии левого желудочка сердца, развитие систолической и/или диастолической дисфункции, «ускорение» атеросклероза, кальцификация сосудистого русла.

ных функций. Так, по данным NHANES II Study (The National Health and Nutrition Examination Survey), у больных ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/мин распространенность сердечно-сосудистых заболеваний составляла 4,5%; при СКФ 70–89 мл/мин – 7,9% и при СКФ < 70 мл/мин – 12,9% [5]. К моменту наступления стадии терминальной ХБП (тХБП) у 40% больных выявляются признаки сердечной недостаточности и 85% больных имеют структурные и функциональные изменения левого желудочка сердца [6]. Такой высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно в терминальной стадии, может быть связан с сочетанным воздействием как традиционных, так и почечных факторов риска [4]. Среди последних выделяют анемию, нейрогормональную активацию, гипергомоцистеинемию, дефицит некоторых гормонов, гипергидратацию, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, синдром хронического системного воспаления, сосудистое ремоделирование, изменения агрегации тромбоцитов [1, 7, 8].

В то же время наличие ХБП служит критерием исключения больных из ряда терапевтических клинических исследований в связи с так называемым «терапевтическим нигилизмом», который подразумевает вероятность нарушения соотношения «риск/польза», а значит, ухудшения почечной функции. В результате адекватная терапия таким боль-

ным назначается не всегда или препараты подбираются в субоптимальных терапевтических дозах, по сравнению с пациентами в общей популяции [2, 9]. В крупном исследовании, включающем $> 140\,000$ человек, перенесших инфаркт миокарда, больным с ХБП ($n = 1025$) реже назначали аспирин, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. В то же время при проведении такой сочетанной терапии при ХБП риск смертности на 30-е сутки после инфаркта был таким же, как у больных без нефропатии [10]. Наряду с недостаточным использованием антиагрегантов, статинов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца с ХБП, им реже проводят чрескожные коронарные вмешательства [9, 11]. Этим отчасти может объясняться высокая частота сердечно-сосудистых событий и неблагоприятные клинические исходы при ХБП. Крупные проспективные исследования по влиянию лечения сердечно-сосудистых заболеваний у этого специфического контингента больных не проводились.

Стратегии снижения сердечно-сосудистого риска при ХБП должны быть направлены как на традиционные, так и на почечные факторы риска, ассоциированные с ХБП [12]. Однако достижение этих целей представляется трудной задачей, особенно у больных, получающих заместительную почечную терапию. Установленное в общей популяции вмешательство, направленное на уменьшение воздействия традиционных факторов риска, оказалось менее эффективным у больных ХБП [13–15]. Это подтверждается выявлением так называемой «обратной эпидемиологии»: наличием U-образной кривой смертности, ассоциированной с уровнями артериального давления, индекса массы тела, холестерина сы-

воротки крови, вклад в развитие которой, вероятно, вносит наличие МІА-синдрома (malnutrition, inflammation and atherosclerosis), часто встречающегося у этих больных [16, 17]. Противоречивые результаты в отношении повышенной заболеваемости и смертности у больных ХБП, ассоциированные с более высоким уровнем гемоглобина [18], интенсивным снижением артериального давления [19], полной блокадой ангиотензина II [20], контролем гликемии [21], подавлением функции паращитовидных желез и развитием костного ремоделирования [22, 23], ставят вопросы о безопасности сверхагрессивного вмешательства в специфические лабораторные и клинические параметры у этой группы больных. Следует индивидуально оценивать перспективы получения потенциальной пользы от терапии, принимая в расчет характерные особенности пациента и текущую клиническую ситуацию [24, 25].

Несмотря на взаимозависимость типичных факторов риска и сердечно-сосудистых исходов, недостаток данных о влиянии на них изменений образа жизни и исключения больных с выраженной стадией ХБП из многих клинических исследований, существуют обоснованные рекомендации для пациентов со всеми стадиями ХБП: отказ от курения, физическая активность, ограничение соли, контроль веса и артериального давления. Так, поддержание нормального давления может замедлить прогрессирование ХБП [2, 9, 16].

Наряду с модификацией факторов сердечно-сосудистого риска целью превентивной концепции снижения частоты КРС-4 становится снижение скорости прогрессирования ХБП [26]. Основу нефропротективной стратегии составляют препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладающие антипротеинурическим,



антигипертензивным, антипролиферативным эффектами [2, 27, 28]. В ряде работ продемонстрировано снижение частоты КРС при улучшении состояния почечной функции / уменьшении степени повреждения почек. Так, в крупном рандомизированном исследовании, включавшем 1513 пациентов с СД 2 типа и нефропатией, у больных, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, снижение альбуминурии > 50% коррелировало с уменьшением риска сердечной недостаточности на 27% [29]. При этой форме КРС требуется коррекция дозы препаратов, воздействующих на РААС, мониторинг уровня креатинина и калия сыворотки крови, учет клинических ситуаций, усугубляющих нарушения функции почек (старший возраст, атеросклероз, гипотония, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков и т.д.). По данным 12 рандомизированных контролируемых исследований, повышение уровня креатинина в пределах 30%, стабилизирующееся в течение 2 месяцев, было ассоциировано с долгосрочной нефропротекцией [30]. Другую группу нефропротективных препаратов составляют ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины), нормализующие показатели липидного обмена, оказывающие антипротеинурическое действие, уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений. Доказана их польза у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, у больных с 3-й стадией ХБП [31]. В то же время у больных, получающих диализную терапию, вопрос об эффективности статинов остается открытым [32].

Нарушение почечных функций тесно коррелирует с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [33]. Несмотря на то что в рандомизированных клинических исследованиях при ХСН доказана польза назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокато-

ров рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с нарушением функции почек ограничены [28, 34]. При этой форме КРС снижение почечных функций влияет на дозы и толерантность к препаратам, блокирующим РААС, и уменьшает эффективность диуретиков. Превышение или недостаточность дозы препаратов при лечении ХСН приводит к неблагоприятным исходам. Назначение препаратов, блокирующих РААС при ХБП, требует осторожности, так как существует высокий риск развития гиперкалиемии и жизнеугрожающих аритмий [2, 28]. У отдельных больных может развиваться интрадиализная гипотония из-за образования брадикинина при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [35]. В небольшом рандомизированном клиническом исследовании сообщается об эффективности комбинированного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II для лечения ХСН у больных на 5-й стадии ХБП, получающих заместительную почечную терапию [37]. Складывается впечатление, что большинство больных с дисфункцией левого желудочка при тХБП недополечены блокаторами РААС [36]. Только небольшой части больных ХБП для лечения ХСН назначаются бета-адреноблокаторы [28, 34], тем не менее использование биспролола или карведилола подтверждено у больных ХБП и ХСН [38, 39].

У больных ХСН с почечной дисфункцией часто происходят задержки натрия и жидкости в организме, что требует более интенсивной диуретической терапии, чем у больных ХСН с сохранной функцией почек. Для предупреждения перегрузки объемом и развития сердечной недостаточности следует минимизировать междудиализную прибавку веса. Адекватный контроль на-

трия (ограничение в диете, низкое содержание в диализате) уменьшают потребность в ультрафильтрации, снижают развитие интрадиализной гипотонии и эпизодов повторного ишемического «оглушения» сердца и мозга [40–42].

Дополнительная стратегия лечения ХСН при КРС-4 включает коррекцию анемии, артериальной гипертензии, фосфорно-кальциевого обмена и обеспечения адекватного диализа [2, 28]. Накапливаются данные о положительном влиянии коррекции анемии при ХСН. Применение стимуляторов эритропоэза и/или препаратов железа приводило к улучшению физической толерантности и уменьшению класса сердечной недостаточности, однако не влияло на выживаемость больных [43]. Более низкие при домашнем измерении показатели артериального давления по сравнению с пре- и постдиализной оценкой артериального давления были ассоциированы с лучшей выживаемостью больных терминальной почечной недостаточностью [44]. Контроль метаболизма кальция и фосфора – важный инструмент минимизации сосудистой кальцификации. Она усиливается при использовании кальцийсодержащих препаратов [45, 46], поэтому может быть предпочтительно использование фосфатсвязывающих биндеров, не содержащих кальция, хотя требуются исследования для доказательства преимуществ последних [24]. Необходимо также достигать адекватного уровня витамина D₃ и концентраций паратиреоидного гормона. Таким образом, необходимы крупные клинические рандомизированные исследования по лечению ХСН как у больных ХБП, так и у пациентов на заместительной почечной терапии.

По причине того, что почечная дисфункция ассоциирована со сниженным клиренсом многих лекарств, используемых при ХСН (дигоксин, аллопуринол), требуется коррекция дозы и четкий мониторинг их уровня в плазме. Для проведения сеансов гемодиализа предпочтительно формиро-

Нефрология



Основу нефропротективной терапии составляют препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, обладающие антипротеинурическим, антигипертензивным, антипролиферативным эффектами.

вание артерио-венозной фистулы, однако высокопоточная фистула или шунт могут вызывать сброс крови (сердечное шунтирование), приводящий к развитию легочной гипертензии и усугублению ХСН [47]. У реципиентов почечного трансплантата артерио-венозная фистула также предрасполагает к возникновению ХСН [48].

Еще одной формой КРС 4 типа у больных на 5-й стадии ХБП, получающих гемодиализную терапию, являются повторные приступы сердечной ишемии, проявляющиеся болью в грудной клетке, изменениями на электрокардиограмме и повышением уровня кардиальных биомаркеров. Постоянно повышенные уровни сердечных тропонинов и/или натрийуретического пептида коррелируют с развитием сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертностью [49]. Среди оптимальных превентивных мер для минимизации риска КРС у этих больных могут рассматриваться применение антиишемических препаратов и проведение реваскуляризации [50, 51]. Дополнительным «кардиопротективным» подходом может быть уменьшение гемодинамической флюктуации во время сеанса гемодиализа и поддержание оптимального водного статуса, чтобы предупредить риск ишемии миокарда и прогрессирования систолической и диастолической дисфункции левого желудочка сердца [52]. Охлаждение диализата может

уменьшить степень транзиторной дисфункции левого желудочка во время сеанса диализа [53].

Смертность в течение 2 лет после инфаркта миокарда у больных на 5-й стадии ХБП отмечается в 50% случаев, тогда как в общей популяции ее частота в течение 10 лет составляет 25% [54]. Рандомизированные данные по лечению острого инфаркта миокарда у больных ХБП немногочисленны, но лечебные подходы с использованием аспирина, клопидогрела, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II представляются целесообразными как для больных с ХБП, так и для лиц с сохранной функцией почек [10, 55]. С учетом того, что некоторые антикоагулянты и антиагреганты метаболизируются почками, они могут быть небезопасными при 5-й стадии ХБП и требуют коррекции дозы [56]. Несмотря на то что рандомизированные исследования по реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при ХБП отсутствуют, по имеющимся данным, чрескожное коронарное вмешательство может являться терапией выбора независимо от статуса ХБП [57]. В настоящее время нет однозначной тактики ведения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST) при ХБП в отношении проведения «инвазивного» или консервативного подхода [58, 59].

Отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие стратегии по методам реваскуляризации миокарда при развернутых стадиях ХБП. По данным исследования COURAGE, эффективность чрескожного коронарного вмешательства у 320 больных с ХБП 3–4-й стадии была сопоставима с эффективностью медикаментозной терапии [60]. В работе ARTS-1 не обнаружено значимой разницы по первичной конечной точке (смерть, инфаркт миокарда, инсульт) между чрескожным ко-

ронарным вмешательством и операцией коронарного шунтирования (последняя использовалась чаще) у 290 больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин [61]. При 5-й стадии ХБП смертность после операции коронарного шунтирования составляет 9–12,2%, а при 4-й стадии ХБП и додиализной 5-й стадии ХБП она становится в 3–7 раз выше по сравнению с больными с сохранной функцией почек [62–64]. Проведение чрескожного коронарного вмешательства может быть альтернативным методом лечения, но надо учитывать риск контраст-индуцированной нефропатии. Имеющиеся данные дают неоднозначные результаты в отношении преимуществ различных методов реваскуляризации миокарда. Так, у больных с 5-й стадией ХБП после проведения чрескожного коронарного вмешательства внутрибольничная смертность была ниже, однако 2-летняя выживаемость после выполнения коронарного шунтирования была лучше [65]. В другой работе у больных 5-й стадией ХБП показано, что по сравнению с чрескожным коронарным вмешательством операция коронарного шунтирования ассоциирована со снижением риска смерти на 71% [66]. В какой-то мере на результаты этих исследований может влиять отбор больных ХБП для хирургического лечения. Имеются также противоречивые данные об эффективности использования стентов с лекарственным покрытием у этой категории больных [67, 68]. Данных об эффективности аспирина на выраженных стадиях ХБП недостаточно. Вместе с тем анализ рандомизированных исследований у больных с СКФ < 45 мл/мин/1,73м², в том числе и при 5-й стадии ХБП, продемонстрировал убедительное уменьшение сердечно-сосудистого риска при ежедневном приеме аспирина, несмотря на риск кровотечений у таких больных [69, 70]. В то же время у пациентов с тХПН, принимающих аспирин в комбинации с клопидогрелом по поводу



стенотирования коронарных сосудов, может отмечаться усиление кровоточивости при катетеризации фистулы иглой, нередки гастроинтестинальные геморрагии [71]. Прием варфарина у больных с фибрилляцией предсердий, находящихся на гемодиализе, повышал риск спонтанных кровотечений с 2 до 10% в год [72, 73]. Продолжаются дебаты, касающиеся роли гиполипидемических препаратов в отношении предупреждения сердечно-сосудистого риска при ХБП. По данным ряда рандомизированных исследований, у больных с умеренной ХБП выявлена клиническая польза при назначении статинов [74]. В то же время по результатам двух крупных исследований, оценивавших применение статинов у больных, находящихся на гемодиализе, не удалось продемонстрировать их эффективность [14, 15]. По данным исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), при назначении комбинации симвастатина и эзетимиба у больных ХБП, в том числе на 5-й стадии, частота атеросклеротических событий уменьшалась на 17%, но без снижения общей смертности [75]. Развитие гипертрофии левого желудочка сердца сопряжено с нарушением функции почек и коррелирует со степенью почечной дисфункции. Так, при СКФ > 30 мл/мин она регистрируется в 16% случаев, при СКФ < 30 мл/мин – в 38% [76]. Среди мер по предупреждению повышения массы левого желудочка приоритет отдается строгому контролю внеклеточного и сосудистого объемов жидкости (ограничение соли и междиализной прибавки веса, назначение петлевых диуретиков, проведение ультрафильтрации) [77]. Необходимо также тщательный контроль артериального давления на протяжении суток, потому что больные с ХБП часто являются сондипперами, для чего чаще всего используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Целевые значения

систолического артериального давления рекомендованы в пределах 130–140 мм рт. ст. [77]. Адекватный контроль водного баланса может уменьшить потребность в антигипертензивной терапии. При возможности рекомендуется проведение более частых и/или длительных сессий гемодиализа, поскольку в некоторых работах они были ассоциированы с меньшей распространенностью гипертрофии левого желудочка сердца, также эффективно применение высокопоточных диализных мембран [78, 79].

Достижение уровня гемоглобина (Hb) > 10 г/дл при назначении препаратов эритропоэтина предупреждало развитие гипертрофии левого желудочка сердца и даже приводило к обратному ее развитию при ХБП [80], но полная его коррекция не улучшила геометрическую модель левого желудочка или сердечно-сосудистые исходы [81, 82]. При метаанализе 15 работ, включавших 1731 больных, P.S. Parfrey и соавт. выявили, что назначение препаратов эритропоэтина приводило к снижению массы левого желудочка только у тех больных, у которых исходный уровень гемоглобина был < 10 г/дл, и у тех, у кого Hb достигал более низких целевых значений (≤ 12 г/дл) [83]. Схожие данные продемонстрировали Н.Н. Chen и соавт. при сравнении влияния эритропоэтина альфа и дарбэпоэтина на гипертрофию левого желудочка сердца у больных ХБП с базальным уровнем Hb 8,5 г/дл. Эффективность обоих препаратов в отношении регресса гипертрофии левого желудочка сердца при достижении уровня Hb 10,6–10,7 г/дл была сопоставимой [84]. Таким образом, коррекция выраженной анемии (Hb < 10 г/дл) с помощью препаратов эритропоэтина снижает массу левого желудочка, однако их применение для подъема уровня Hb выше 12 г/дл при исходно менее выраженной степени анемии не обладает положительным эффектом в отношении гипертрофии

Доказана эффективность применения статинов, нормализующих показатели липидного обмена, оказывающих антипротеинурическое действие, уменьшающих риск сердечно-сосудистых осложнений, у больных с нефротическим синдромом, ишемической болезнью почек, у больных с 3-й стадией ХБП.

левого желудочка сердца [85]. Рекомендуется избегать высоких доз эритропоэтина, поддерживать уровень Hb в пределах 10 г/дл < Hb < 12 г/дл, мониторировать адекватный запас железа с регулярным использованием его парентеральных форм в небольших индивидуальных дозах.

Обсуждается вклад нарушений фосфорно-кальциевого метаболизма в развитие гипертрофии левого желудочка сердца при ХБП, поскольку существуют корреляции между уровнем фосфора, произведением Ca \times P в сыворотке крови и степенью гипертрофии левого желудочка сердца, а отсутствие ее регресса при лечении было ассоциировано с более высоким уровнем паратиреоидного гормона (> 500 пг/мл) [86, 87]. У больных, получающих препараты витамина D, отмечены уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий и повышение выживаемости [88]. Успешная трансплантация почки эффективна для обратного развития уремической кардиомиопатии [89].

Таким образом, в связи с эпидемией ХБП особую актуальность приобретает задача организации крупных рандомизированных исследований по выявлению, профилактике и лечению сердечно-сосудистого риска у больных с нарушением функции почек. Необходимо определить эффективные и безопасные алгоритмы для минимизации возникновения кардиоваскулярных осложнений у больных с ХБП. ☪



НИЦ НИИ
уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека
ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, отдел
нефрологии

Статины при хронической болезни почек: безопасность применения

К.м.н. И.Б. КОЛИНА

Нарушения липидного обмена часто встречаются при заболеваниях почек и ухудшают прогноз почечных больных из-за прогрессирования как нефросклероза, так и атеросклероза с развитием сердечно-сосудистых катастроф. В статье представлены данные об особенностях применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов – при гиперлипидемии в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП).

Рассмотрены различные режимы терапии в зависимости от степени снижения почечной функции и необходимости сочетания с препаратами, так или иначе влияющими на метаболизм статинов. Описаны основные побочные эффекты и пути их преодоления у больных ХБП.

Известно, что гиперлипидемия часто сопутствует заболеваниям почек, в некоторых случаях даже отражает степень активности почечного процесса. Для больных хроническим гломерулонефритом характерна гиперлипопротеидемия, преимущественно IIb и IV типов, выраженность которой зависит от клинического варианта заболевания, наличия нефротического синдрома, почечной недостаточности и артериальной гипертензии [1]. Наблюдаются также изменения субфракций липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличивается уровень

апопротеина A1 (апо-A1), снижается соотношение общего холестерина сыворотки (ОХС)/апо-A1 во всех субфракциях ЛПВП. Для 3-й и выше стадии хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии характерны высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП из-за глубоких нарушений регуляции метаболизма (табл. 1) [2].

Доказано, что наличие нарушений липидного обмена у больного с заболеваниями почек ухудшает прогноз в результате ускорения развития не только атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, но и нефросклероза. В нашем

исследовании [3, 4] риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) при нефротических вариантах хронического гломерулонефрита зависел от уровня ОХС: повышение ОХС в дебюте болезни более 300 мг/дл было достоверно связано со стойким повышением уровня креатинина ≥ 3 мг%. В случае персистирования нефротического синдрома в течение 12 месяцев высокая гиперхолестеринемия сопровождалась снижением 5-летней «почечной» выживаемости с 90 до 62% (рис.) [3].

Еще в 1982 г. J. Moorhead была предложена теория о повреждающем действии гиперлипидемии на эндотелий капилляров почечных клубочков. В настоящее время установлено, что мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), связывают и окисляют их. Это запускает каскад выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослаб-



ляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий «перегружаются» макромолекулами. Липопротеины, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая проницаемость мембраны для белков. Этот процесс происходит не только в мезангии, но и в интерстиции. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев приобретают вид «пенистых».

Для диабета характерно также связывание мезангиальными клетками гликозилированных ЛПНП, которые особенно подвержены перекисному окислению. Окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию, что приводит к повышению системного артериального давления и увеличивает внутриклубочковое давление в интактных нефронах, способствуя таким образом развитию гломерулосклероза.

Считается, что наиболее значительное повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень общего холестерина сыворотки. В эксперименте на животных установлено, что гиперхолестериновая диета способствует появлению в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, увеличению мезангиального матрикса. Параллельно росту уровня ОХС нарастает протеинурия и количество склерозированных клубочков. В клинических исследованиях установлено, что гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, причем скорость прогрессирования зависит от уровня ОХС, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, аполипопротеина В и ЛПВП сыворотки. Факторами, которые способствуют снижению уровня ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов

Таблица 1. Характеристики и механизмы дислипидемии при хронической болезни почек*

Белок	Изменение	Влияние на липиды плазмы или липопротеины
Апопротеин А1	↓	↓ липопротеинов высокой плотности
ЛХАТ	↓	↓ холестерина липопротеинов высокой плотности, липопротеинов высокой плотности 2 и 3
СЕТР	↑	↓ холестерина липопротеинов высокой плотности
Ацил-КоА-трансфераза	↑	↑ холестерина липопротеинов очень низкой плотности, ↓ холестерина липопротеинов высокой плотности
Липопротеинлипаза	↓	↑ триглицеридов (↑ делипидации липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон)
Липопротеины очень низкой плотности	↓	↑ липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов
Печеночная липаза	↓	↑ липопротеинов промежуточной плотности, хиломикрон, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности
Рецепторы липопротеинов высокой плотности	↓	↑ липопротеинов промежуточной плотности, хиломикрон остатки
Соотношение апопротеинов СII/СIII	↓	↑ триглицеридов (↑ активности липопротеидлипазы)
Пре-бета-липопротеины высокой плотности	↑	↑ триглицеридов (↑ активности липопротеидлипазы)

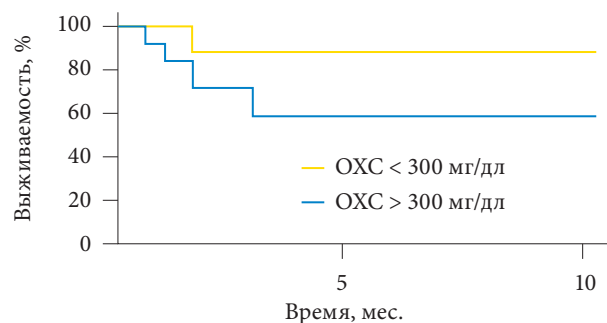
ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза; СЕТР – Cholesterol Ether Transporter Protein – белок, переносящий эфиры холестерина.

* Адаптировано по [2].

апо-А2 и хроническое воспаление, независимо от наличия нефротического синдрома, который приводит к снижению уровня альбумина, транспортирующего свободный холестерин из периферических тканей к ЛПВП [2].

Ввиду выраженности липидных нарушений закономерным оказывается тот факт, что большинство пациентов с ХБП погибают от сердечно-сосудистых заболеваний еще до развития терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии. Четкая самостоятельная связь между дислипидемией и повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП установлена многими исследованиями. Этот риск усугубляется наличием у этих больных множества других факторов, включая окислительный стресс, воспаление, отсутствие

физической активности, анемию, кальцификацию сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также снижение выработки оксида азота (табл. 2) [5].



ОХС – общий холестерин сыворотки.

Рис. «Почечная» выживаемость больных хроническим гломерулонефритом через 12 месяцев персистирувания нефротического синдрома в зависимости от степени гиперхолестеринемии*

* Адаптировано по [3].



Таблица 2. Хроническая болезнь почек и риск сердечно-сосудистых событий (по данным за 2000 и 2001 гг.)*

Группа	Острый инфаркт миокарда	Инсульт / транзиторная ишемическая атака	Заболевания периферических сосудов	Распространенный атеросклероз сосудов	Летальность
Диабет - / ХБП -	1,6 [#]	7,6	6,9	14,1	5,5
Диабет + / ХБП -	3,2	13,1	12,8	25,3	8,1
Диабет - / ХБП +	3,9	16,6	19,9	35,7	17,7
Диабет + / ХБП +	6,9	22,0	26,6	49,1	19,9

[#] Значения приведены для 100 пациенто-лет.

* Адаптировано по [5].

При 5-й стадии ХБП и проведении заместительной почечной терапии заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний еще больше увеличиваются. В частности, распространенность ишемической болезни сердца у пациентов на гемодиализе составляет 40%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний до 30 раз выше, чем среди населения в целом [6].

Особенности коррекции липидных нарушений при ХБП

Гиполипидемическая терапия на сегодняшний день – важнейший элемент нефропротективной стратегии, призванной не только предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП, но и тормозить прогрессирование нефросклероза, предотвращая или откладывая развитие почечной недостаточности. Принципы диетической и лекарственной терапии являются общими для гиперлипидемий любой этиологии, причем принципиальным является начало лечения уже на ранних стадиях ХБП.

Актуальна и моно-, и комбинированная терапия с использованием препаратов разных групп (статины, секвестранты желчных кислот, специфические энтеросорбенты холестерина, фибраты, производные никотиновой кислоты, препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот), с учетом почечного метаболизма некоторых препаратов (фибрата). Помимо лекарственной терапии, для коррекции гиперлипидемии в труднокурабельных случаях применяют

и экстракорпоральное удаление липопротеинов.

Краеугольным камнем терапии дислипидемии при ХБП являются конкурентные ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – фермента, катализирующего трансформацию ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту на начальных этапах синтеза холестерина в клетках печени, хорошо известные как статины. Эти препараты не только способствуют нормализации липидного спектра и тем самым препятствуют развитию атеросклероза, но и, уменьшая накопление липидов в ткани почек, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза.

В нашем исследовании было показано более быстрое прогрессирование хронического гломеруло-нефрита у пациентов, получающих ренопротективную терапию без включения статинов [4].

Нефропротективные свойства статинов связывают не только с их влиянием на дислипидемию, но и с рядом их плейотропных эффектов, спектр которых неуклонно расширяется. Описано их положительное влияние на функцию эндотелия, сосудорасширяющее, антиишемическое и антитромбогенное действие, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства [7–9]. При этом отмечается отсутствие связи между изменением уровня липидов и маркеров воспаления. Плейотропные эффекты статинов обусловлены блокадой статинами образования промежуточных продуктов биосинтеза холесте-

на, так называемых изопреноидов – фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата. Эти вещества участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламины, небольшие гуанозинтрифосфат-связывающие белки – Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), регулирующих пролиферацию, дифференцировку, митогенез, апоптоз различных клеток. Статины также ингибируют экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости на макрофагах и клетках сосудистой стенки [10, 11]. Кроме того, статины подавляют синтез важных «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6 и 8 [12], активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [13]. Высокая кардиопротективная эффективность статинов доказана при проведении первичной (исследования WOSCOPS, AFCAPS) и вторичной (4S, LIPID, SHARP, MIRACLE, CARE и пр.) профилактики ишемической болезни сердца в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности (табл. 3) [14–21]. Однако в большинство проведенных на сегодняшний день исследований не включались больные со значимым снижением функции почек. При изучении частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности в популяциях больных ХБП результаты немногочисленных исследований не столь однозначны. В частности,



Таблица 3. Влияние гиполипидемической терапии с использованием статинов на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Исследование	Исследуемая группа	Дизайн	Первичная конечная точка	Срок, мес.	Лечение	Снижение относительного риска, 95% ДИ	Абсолютное снижение риска
4S [15]	n = 1255, больные с сахарным диабетом, находящиеся на гемодиализе	РКИ	Сердечная смерть, смертельный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт	48	Аторвастатин 20 мг/сут	8%	-
						0,77–1,10	
						p = 0,37	
PREVEND IT [19]	n = 1439, микроальбуминурия, СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²	РКИ	Частота смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин	46	Правастатин 40 мг/сут	13%	-
						0,49–1,57	
						p = 0,649	
HPS [21]	n = 1329, креатинин – 1,3–2,3 ммоль/л; ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет или другие окклюзионные артериальные заболевания	РКИ	Общая смертность от основных сосудистых событий	60	Симвастатин 40 мг/сут	28%	11%
						p < 0,05	
CARE [18]	n = 1711, ишемическая болезнь сердца, СКФ ≤ 75 мл/мин/1,73м ²	Ретроспективное РКИ	Ишемическая болезнь сердца, смерть или симптоматический нефатальный инфаркт миокарда	58,9	Правастатин 40 мг/сут	28%	4%
						0,55–0,95	
						p = 0,02	
ALERT [20]	n = 2102, почечный трансплантат	РКИ	Сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые вмешательства	60	Флувастатин 40–80 мг/сут	17%	-
						0,64–1,06	
						(p = 0,139)	

исследование 4S показало плохое прогностическое значение низкого уровня ОХС у больных диабетической нефропатией, получающих гемодиализ в течение 4 лет [15]. Однако все же было продемонстрировано незначительное снижение относительного риска сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта. Эксперты считают, что эти данные требуют дополнительных исследований с поправкой на высокий воспалительный и низкий питательный статус этих больных, а также свидетельствуют о том, что важным и не модифицируемым статинами фактором смертности диализных больных могут быть нарушения сердечного ритма [16, 17].

В исследовании CARE прием правастатина 40 мг/сут в течение примерно 5 лет приводил к снижению относительного риска смерти от ишемической болезни или нефатального

инфаркта миокарда у пациентов с ХБП на 28% [18].

Исследование PREVEND IT, в течение 4 лет изучавшее частоту сердечно-сосудистых событий в группах больных с микроальбуминурией при приеме фозиноприла 20 мг/сут (или плацебо) и правастатина 40 мг/сут (или плацебо), продемонстрировало 13%-ное снижение сердечно-сосудистых осложнений в группе правастатина. Однако это исследование было ограничено необычайно малым количеством сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах [19].

ALERT – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения флувастатина 40–80 мг/сут у 2102 реципиентов почечного трансплантата. В нем продемонстрировано 17%-ное снижение риска (p = 0,139) сердечно-сосудистых осложнений без увеличения потери трансплантата или почечной

дисфункции. Последующий анализ с использованием сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда в качестве первичной конечной точки продемонстрировал статистически значимое 35%-ное снижение сердечно-сосудистого риска (p = 0,005) [20].

Особенности применения статинов при ХБП

Рекомендуемым KDOQI уровнем ЛПНП у пациентов с ХБП является уровень менее 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л) (табл. 4) [22]. Однако некоторые авторы с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуют и более низкие значения – менее 70 мг/дл [23]. При бесспорной эффективности статинов, расширение показаний к их назначению, снижение целевых уровней липидов и повышение интенсивности режимов терапии и увеличение применяемых доз сопряжено



Таблица 4. Относительная эффективность статинов в отношении снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Снижение ЛПНП, %	Аторвастатин	Флувастатин	Pitavastatin	Ловастатин	Правастатин	Розувастатин	Эзетимиб/симвастатин	Симвастатин
30	–	40 мг	1 мг	20 мг	20 мг	–	–	10 мг
38	10 мг	80 мг	2 мг	40/80 мг	40 мг	–	–	20 мг
41	20 мг	–	4 мг	80 мг	80 мг	5 мг	10/10 мг	40 мг
47	40 мг	–	–	–	–	10 мг	10/20 мг	80 мг
55	80 мг	–	–	–	–	20 мг	10/40 мг	–
63	–	–	–	–	–	40 мг	10/80 мг	–

с повышением риска возникновения побочных эффектов, особенно у больных ХБП [23]. Отзыв с рынка церивастатина в 2001 г. из-за учащения случаев развития фатального рабдомиолиза породил сомнения в безопасности статинов вообще [24]. По данным преклинических исследований, дозы статинов, превышающие терапевтические, действительно могут вызвать перерождение почечных канальцев [25]. Однако в рутинной практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, является низкой и составляет 0,3–0,6 случая на 1 млн назначений [26]. В крупных исследованиях, изучавших конечные точки, при назначении разрешенных к применению доз снижение функции почек и развитие почечной недостаточности достоверно чаще отмечалось у больных, получавших плацебо (0,8%), по сравнению с правастатином (0,5%) [18, 24, 27, 28]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют с уверенностью констатировать, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности (1В); исключение составляют случаи развития рабдомиолиза. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы.

Для большинства пациентов с 1–2-й стадией ХБП применение статинов достаточно безопасно. Риск развития статин-индуцированной миопатии и рабдомио-

лиза увеличивается при применении высоких доз препаратов. Наиболее безопасными в этом отношении считаются гидрофильные статины (розувастатин и правастатин), а также статины, не имеющие активных метаболитов (флувастатин, правастатин и pitavastatin, не зарегистрированный пока в РФ). Учитывая необходимость приема пациентами с ХБП большого количества препаратов, следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях. Так, для статинов, метаболизирующихся через систему цитохрома печени P450 3A4 (СYP3A4) (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), может быть опасен одновременный прием препаратов, которые подавляют СYP3A4 (ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты). В результате повышается концентрация статина в крови и риск миопатии увеличивается пропорционально дозе препарата. Именно поэтому, в частности для симвастатина, не рекомендуется назначение более 20 мг в сочетании с амлодипином и ралоназином и более 10 мг – с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом [22] (табл. 5).

Для пациентов, принимающих несколько препаратов, считаются более безопасными флувастатин, розувастатин (метаболизируются СYP2C9) и правастатин (метаболизируется в почках). Кроме того, фармакокинетика флувастатина не изменяется у пациентов на гемодиализе или на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, что делает его препаратом выбора у этой категории больных.

Особенно опасна для больных с ХБП комбинация статинов (включая симвастатин) с гемфиброзилом, противогрибковыми средствами (итраконазол, кетоконазол, позаконазол), антибиотиками (эритромицином, кларитромицином, телитромицином и ингибиторами протеазы ВИЧ, нефазодоном, циклоспорином, даназолом).

Кроме того, к состояниям, увеличивающим риск развития миозитов и рабдомиолиза при применении статинов, относят пожилой возраст, наличие сочетанной патологии (сахарный диабет + ХБП), хирургические вмешательства, недостаточное питание, печеночную недостаточность, прием алкоголя, употребление грейпфрутового сока. Получены данные о большем риске развития симвастатин-индуцированных миопатий у китайского населения, носителей полиморфизма гена SLCO1B1, женщин, пациентов с осложненным семейным анамнезом, испытывающих экстремальные физические нагрузки [29]. Для уменьшения побочных эффектов у данной категории больных предлагаются альтернативные режимы приема статинов, сочетанное применение с коэнзимом Q₁₀ в дозе 100–200 мг/сут [17].

Побочные эффекты разной выраженности со стороны мышц отмечают около 10% пациентов, принимавших статины. Наиболее частыми локализациями миалгии на фоне приема статинов, не исчезающей даже через 3–4 дня после физической нагрузки, являются мышцы бедер и икр. Кроме более тяжелых могут также отмечаться тяжесть, жесткость или мышечные спазмы.



Острый некроз скелетных мышц на фоне приема статинов встречается редко. Признаком рабдомиолиза и поводом к срочной отмене препарата во избежание повреждения почек служит уровень креатинфосфокиназы, в 10 раз превышающий верхнюю границу нормы (> 10 000 Ед/л). При этом не следует забывать, что причинами повышения креатинфосфокиназы, не связанными с приемом статинов, могут быть интенсивные физические нагрузки, травмы, судороги, гипертермия, гипотиреоз, алкоголизм, употребление наркотических средств, дефицит витамина D.

В числе предполагаемых механизмов статин-индуцированных миопатий обсуждают снижение содержания холестерина в мембранах миоцитов, делающее их более чувствительными к травмам; истощение коэнзима Q₁₀ с последующим негативным влиянием на функции митохондрий, а также уменьшение биодоступности изопреноидов (фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата), приводящее к гибели клеток [30]. При использовании всех известных статинов достаточно редко, но все же регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Следует учитывать, что пациенты, принимающие статины, имеют независимые предпосылки к появлению протеинурии, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст и пр. Использование терапевтических доз статинов обычно не сопровождается развитием выраженной протеинурии. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы нарушает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии [25]. При исследовании мочевого осадка методом

Таблица 5. Статины, зарегистрированные в Российской Федерации

МНН	Торговое наименование	Средняя доза, мг	Максимальная доза, мг
Симвастатин	Зокор Вазилип Симгал Симвакард и др.	20–40 до 80	80
Правастатин	Липостат	20–40	80
Аторвастатин	Липримар Аторис Тулип Торвакард Липтонорм	10–20	80
Флувастатин	Лескол Лескол XL	20–40 80	80
Ловастатин	Мевакор Холетар Медостат	40	80
Розувастатин	Крестор Мертенил	5–10	40

электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [25]. Эту теорию подтверждают экспериментальные данные, полученные при исследовании культуры почечных клеток, о том, что добавление мевалоната восстанавливает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина [30], то есть статины приводят к обратимому дозозависимому подавлению реабсорбции белка в почечных канальцах. Развитие протеинурии, таким образом, не требует отмены или снижения дозы статинов и может иметь нефропротективный эффект в случаях выраженной протеинурии, хотя оправданным представляется дообследование пациента. Выполненное открытое годовое исследование, в котором больным с почечной патологией к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II в половине случаев добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное

воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II [31].

Определение связи появления гематурии с приемом статинов в клинических исследованиях несколько затруднительно, поскольку рутинным методом оценки безопасности является общий анализ мочи; пациенты не проходят специального обследования. Между тем частыми причинами гематурии могут быть урологические нарушения, патология предстательной железы, инфекции мочевыводящей системы, менструальные кровотечения, физическая нагрузка, идиопатическая гематурия [25]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того, что прием статинов в терапевтических дозах может вызвать гематурию.

Хорошую переносимость аторвастатина пациентами с заболеваниями почек объясняют тем, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируется почками, в отличие от флувастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%).

Ренопротективные свойства статинов подтверждены метаанализом 13 клинических исследований [32]. Доказана безопасность при-



Таблица 6. Модификация режимов приема статинов при хронической болезни почек (по руководству KDOQI)

Препарат	СКФ 60–90 мл/мин/1,73м ²	СКФ 15–59 мл/мин/1,73м ²	СКФ < 15 мл/мин/1,73м ²	Примечания
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	–
Флувастатин	Нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²
Ловастатин	Нет	↓ на 50%	↓ на 50%	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²
Правастатин	Нет	Нет	Нет	Начать с 10 мг/сут для СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²
Розувастатин	Нет	5–10 мг	5–10 мг	Начать с 5 мг/сут для СКФ < 30 мл/мин/1,73м ² , максимальная доза – 10 мг/сут
Симвастатин	Нет	Нет	5 мг	Начать с 5 мг, если СКФ < 10 мл/мин/1,73м ²

Таблица 7. Алгоритм ведения гиперлипидемии у больных с 3–5-й стадией ХБП

Нарушение	Алгоритм ведения (с коррекцией дозы в соответствии с СКФ)	
	3–4-я стадия ХБП (СКФ 15–59 мл/мин/1,73м ²)	5-я стадия ХБП (гемодиализ или СКФ < 15 мл/мин/1,73м ²)
Повышенный холестерин липопротеидов низкой плотности	<ul style="list-style-type: none"> Аторвастатин ± эзетимиб Флувастатин ± эзетимиб 	Аторвастатин (10–80 мг/сут) или флувастатин 40 мг/сут ± эзетимиб
Смешанная дислипидемия	<ul style="list-style-type: none"> Аторвастатин или флувастатин + эзетимиб Флувастатин + гемфиброзил 600 мг ± эзетимиб Статины + омега-3 ПНЖК ± эзетимиб Статины + фенофибрат 48 мг/сут ± эзетимиб 	Аторвастатин или флувастатин 40 мг/сут ± эзетимиб 10 мг/сут или омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут
Очень высокий уровень триглицеридов (≥ 500 мг/дл)	<ul style="list-style-type: none"> Гемфиброзил 600 мг Омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут Фенофибрат 48 мг/сут 	Омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут или гемфиброзил 600 мг

Омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

менения статинов у больных сахарным диабетом, находящихся на гемодиализе, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было [24, 33].

Комбинированная терапия дислипидемии

Для лечения смешанной дислипидемии было показано успешное сочетание статинов с препаратом никотиновой кислоты, допол-

нительно приводящее к повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению липопротеина-(а) и триглицеридов. Однако применение препаратов никотиновой кислоты ограничено их плохой переносимостью, необходимостью коррекции дозы при снижении СКФ, невозможностью применения при нарушениях пуринового обмена.

Омега-3 жирные кислоты могут быть безопасно использованы в комбинации со статинами, поскольку не имеют с ними значимого взаимодействия и не требуют

снижения дозы при нарушении функции почек.

Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты: эзетимиб/симвастатин и пролонгированный ниацин/симвастатин. Сочетание статинов с секвестрантами жирных кислот ограничено вызываемой последними гипертриглицеридемией, и без этого выраженной на поздних стадиях ХБП, а также сложностями дозирования препаратов из-за склонности секвестрантов к связыванию лекарств в просвете кишечника.

При наличии смешанной дислипидемии пациенты с ХБП нуждаются в лечении несколькими гиполипидемическими препаратами или комбинированными средствами с учетом безопасности их применения при снижении фильтрационной функции почек (табл. 6, 7).

Давно и прочно ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы заняли лидирующее место среди гиполипидемических препаратов. Со статинами связаны наибольшие успехи в лечении гиперлипидемий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность и безопасность этих средств продемонстрированы в крупных длительных многоцентровых рандомизированных исследованиях с клиническими конечными точками. Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, однако наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз. Рутинное мониторингирование креатинина и протеинурии обычно не требуется. Однако при наличии ХБП или факторов риска ее развития до начала терапии статинами вполне оправданной является оценка состояния функции почек, позволяющая подобрать наиболее безопасный вариант терапии. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной. 🌐

Литература
→ С. 80



В.В. РАМЕЕВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ

Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения

1. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 26. № 2. P. 267–285.
2. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // *Semin. Hematol.* 1995. Vol. 32. № 1. P. 45–59.
3. Amyloid Proteins. The Beta Sheet Conformation and Disease / Ed. by J.D. Sipe. Germany: WILEY-VCH, 2005. 774 p.
4. Yamada T., Okuda Y., Takasugi K. et al. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. № 2. P. 124–127.
5. Benson M.D. Hereditary amyloidosis: some words on the history and present status of our eminent subject // *Amyloid.* 2000. Vol. 7. № 1. P. 15–16.
6. Liepnieks J.J., Benson M.D. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation // *Amyloid.* 2007. Vol. 14. № 4. P. 277–282.
7. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Амилоидоз у пожилых // *Клиническая медицина.* 2005. Т. 83. № 6. С. 12–20.
8. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения // *Клиницист.* 2006. № 4. С. 35–42.
9. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Саркисова И.А. Лечение амилоидоза // *Врач.* 2007. № 6. С. 38–41.
10. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. № 17. P. 1805–1813.
11. Rubinow A., Skinner M., Cohen A.S. Didoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy // *Circulation.* 1981. Vol. 63. № 6. P. 1285–1288.
12. Utz J.P., Swensen S.J., Gertz M.A. Pulmonary amyloidosis. The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993 // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 124. № 4. P. 407–413.
13. Berk J.L., Keane J., Seldin D.C. et al. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis // *Chest.* 2003. Vol. 124. № 3. P. 969–977.
14. Lovat L.B., Persey M.R., Madhoo S. et al. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients // *GUT.* 1998. Vol. 42. № 5. P. 727–734.
15. Loss M., Ng W.S., Karim R.Z. et al. Hereditary lysozyme amyloidosis: spontaneous hepatic rupture (15 years apart) in mother and daughter. Role of emergency liver transplantation // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12. № 7. P. 1152–1155.
16. Chanard J., Bindi P., Lavaud S. et al. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane // *BMJ.* 1989. Vol. 298. № 6677. P. 867–868.
17. Kiss E., Keusch G., Zanetti M. et al. Dialysis-related amyloidosis revisited // *AJR.* 2005. Vol. 185. № 6. P. 1460–1467.
18. Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 23. P. 1786–1791.
19. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9275. P. 24–29.
20. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Малинина Е.А. и др. Определение циркулирующих белков-предшественников амилоида в диагностике и мониторинговании течения системного амилоидоза // *Клиническая нефрология.* 2009. № 2. С. 55–62.
21. Skinner M., Anderson J., Simms R. et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicines versus colchicines only // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 100. № 3. P. 290–298.
22. Bradwell A.R. Serum free light chain analysis. 4th ed. UK: The Binding Site Ltd, 2006.
23. Akar H., Seldin D.C., Magnani B. et al. Quantitative serum free light chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis // *Amyloid.* 2005. Vol. 12. № 4. P. 210–215.
24. Comenzo R.L., Vosburgh E., Simms R.W. et al. Dose-intensive melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one-year follow-up in five patients // *Blood.* 1996. Vol. 88. № 7. P. 2801–2806.
25. Jaccard A., Moreau P., Leblond V. et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 11. P. 1083–1093.
26. Reece D.E., Hegenbart U., Santhorawala V. et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study // *Blood.* 2011. Vol. 118. № 4. P. 865–873.
27. Gertz M.A., Buadi F.K., Hayman S.R. Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis // *Oncol.* 2011. Vol. 25. № 7. P. 620–626.
28. Jadoul M., Drüeke T., Zingraff J. et al. Does dialysis-related amyloidosis regress after transplantation? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12. № 4. P. 655–657.
29. Munoz R., Gallardo I., Valladares E. et al. Online hemodiafiltration: 4 years of clinical experience // *Hemodial. Int.* 2006. Vol. 10. Suppl. 1. P. 28–32.
30. Lornoy W., Beaus I., Billioux J.M. et al. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of β -microglobulin. Long-term clinical observations // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 1. P. 49–54.
31. Penne L., van der Weerd N.C., Blankestijn P.J. et al. Role of residual kidney function and convective volume on change in beta2-microglobulin levels in hemodiafiltration patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 80–86.
32. Pedrini L.A. On-line hemodiafiltration: technique and efficiency // *J. Nephrol.* 2003. Vol. 16. Suppl. 7. P. 57–63.
33. Pedrini L.A., Zerbi S. Mixed-dilution hemodiafiltration // *Contrib. Nephrol.* 2007. Vol. 158. P. 123–130.
34. Feliciani A., Riva M.A., Zerbi S. et al. New strategies in haemodiafiltration (HDF): prospective comparative analysis between on-line mixed HDF and mid-dilution HDF // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 1672–1679.
35. Randoux C., Gillery P.H., Georges N. et al. Filtration of native and glycosylated β 2-microglobulin by charged and neutral dialysis membranes // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. № 4. P. 1571–1577.
36. Kazama J.J., Maruyama H., Gejyo F. Reduction of circulating β 2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. Suppl. 4. P. 31–35.
37. Lonnemann G., Koch K.M. Beta(2)-microglobulin amyloidosis: effects of ultrapure dialysate and type of dialyzer membrane // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. Suppl. 1. P. S72–S77.
38. Canaud B. Effect of online hemodiafiltration on morbidity and mortality of chronic kidney disease patients // *Contrib. Nephrol.* 2007. Vol. 158. P. 216–224.
39. Holmgren G., Steen L., Ekstedt J. et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30) // *Clin. Genet.* 1991. Vol. 40. P. 242–246.
40. Sekijima Y., Dendle M.A., Kelly J.W. Orally administered diflunisal stabilizes transthyretin against dissociation required for amyloidogenesis // *Amyloid.* 2006. Vol. 13. № 4. P. 236–249.



41. Cheung A., Rocco M.V., Yan G. et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. № 2. P. 546–555.
42. Okuno S., Ishimura E., Kohno K. et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 571–577.
43. Cheung A.K., Greene T., Leypoldt J.K. et al. Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. № 1. P. 69–77.
44. Kyle R.A., Gertz M.A. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases // Semin. Hematol. 1995. Vol. 32. № 1. P. 45–59.
45. Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R. Response rates and survival in primary systemic amyloidosis // Blood. 1991. Vol. 77. № 2. P. 257–262.
14. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 20. P. 2085–2098.
15. Nissenson A.R., Collins A.J., Hurley J. et al. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. № 8. P. 1713–1720.
16. London R., Solis A., Goldberg G.A. et al. Examination of resource use and clinical Interventions associated with chronic kidney disease in a managed care population // J. Manag. Care Pharm. 2003. Vol. 9. № 3. P. 248–255.
17. Cody J., Daly C., Campbell M. et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 3. CD003266.
18. Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F. et al. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin < 10 g/dl // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 2. P. 788–795.
19. Heung M., Mueller B.A., Segal J.H. Optimising anemia management in hospitalized patients with end-stage renal disease // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 2. P. 276–282.
20. Rice L., Alfrey C.P. The negative regulation of red cell mass by neocytolysis: physiologic and pathophysiologic manifestations // Cell. Physiol. Biochem. 2005. Vol. 15. № 6. P. 245–250.
21. Fishbane S. Recombinant human erythropoietin: has treatment reached its full potential? // Semin. Dial. 2006. Vol. 19. № 1. P. 1–4.
22. Ebben J.P., Gilbertson D.T., Foley R.N., Collins A.J. Hemoglobin level variability: association with comorbidity, intracurrent events, and hospitalizations // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 1. № 6. P. 1205–1210.
23. Gilbertson D., Ebben J., Collins A. The effects of hemoglobin variability on hospitalization and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv169. Abstract SP458.
24. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 9. P. 584–590.
25. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. The normal hematocrit study: follow-up // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 4. P. 433–434.
26. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsik M., Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis // Lancet. 2007. Vol. 369. № 9559. P. 381–388.
27. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Craig J.C. Hemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 4. CD003967.
28. Feldman H.I., Israni R.K., Yang W., Fishbane F., Joffe M. Hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. P. 583A. Abstract SA-PO034.
29. Gilbertson D.T., Ebben J.P., Foley R.N. et al. Hemoglobin level variability: association with mortality // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. № 1. P. 133–138.
30. Data on file. F. Hoffmann-La Roche, 2007.
31. Aranesp® Summary of Product Characteristics. Amgen Ltd., 2007 // emc.medicines.org.uk.
32. Dougherty F.C., Reigner B. C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator): dose-response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. Suppl. P. 603. Abstract 6692.
33. Halstenson C.E., Macres M., Kats S.A. et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta // Clin. Pharmacol. Ther. 1991. Vol. 50. № 6. P. 702–712.

Л.Ю. МИЛОВАНОВА, Ю.С. МИЛОВАНОВ, Л.В. КОЗЛОВСКАЯ Эритропоэтины длительного действия в лечении нефрогенной анемии

1. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 9. P. 1501–1510.
2. Orbador G.T., Roberts T., St Peter W.L. et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States // Kidney Int. 2001. Vol. 60. № 5. P. 1875–1884.
3. Bansal N., Tighiouart H., Weiner D. et al. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure // Am. J. Cardiol. 2007. Vol. 99. № 8. P. 1137–1142.
4. Tong P.C., Kong A.P., So W.Y. et al. Hematocrit, independent of chronic kidney disease, predicts adverse cardiovascular outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2439–2444.
5. Kovesdy C.P., Trivedy B.K., Kalantar-Zaden K., Anderson J.E. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease // Kidney Int. 2006. Vol. 69. № 3. P. 560–564.
6. Li S., Foley R.N., Collins A.J. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, and stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2005. Vol. 37. № 2. P. 395–402.
7. Thorp M.L., Johnson E.S., Yang X. et al. Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patients with chronic renal disease // Nephrology. 2009. Vol. 14. № 2. P. 240–246.
8. Drüeke T.B., Locatelli F., Cyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 20. P. 2071–2084.
9. Gouva C., Nicolopoulos P., Ionmidis J., Siamopoulos K. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 2. P. 753–760.
10. Lefebvre P., Vekeman F., Sarokhan B. et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 10. P. 1929–1937.
11. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Николаев А.Ю. и др. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью // Лечащий врач. 2005. № 7. С. 16–21.
12. Hunsicker L.G. The consequences and costs of chronic kidney disease before ESRD // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. № 5. P. 1363–1364.
13. Fishbane S., Berns J.S. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 3. P. 1337–1343.



34. Macdougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 11. P. 2392–2395.
35. Gross A.W., Lodish H.F. Cellular trafficking and degradation of erythropoietin and novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 4. P. 2024–2032.
36. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckenlynck J.-P. et al. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 637–646.
37. Levin N.W., Fishbane S., Zeig S. et al. Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks or once monthly maintains hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 11. Abstract SO023.
38. Locatelli F., Villa G., de Francisco A.L. et al. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator C.E.R.A. on stable hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis: once monthly administration // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 5. P. 969–979.
39. Besarab A., Salifu M.O., Lunde N.M. et al. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 626–639.
40. Spinowitz B., Coyne D.W., Fraticelli F. et al. C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks via pre-filled syringe (PFS) maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 395A. PUB376.
41. De Francisco A.L., Sulowicz W., Klinder M. et al. Continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multicenter, multiple-dose, phase II study // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 12. P. 1687–1696.
42. Feldman H.I., Joffe M., Yang W. et al. Causal analysis of hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 583A. Abstract SA-PO035.
43. Macdougall I.C., Walker R., Provenzano R. et al. C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects anemia and maintains stable Hb levels in patients with chronic kidney disease not on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 619. Abstract SA-PO208.
44. Provenzano R., Besarab A., Macdougall I.C. et al. The continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study // *Clin. Nephrol.* 2007. Vol. 67. № 5. P. 306–317.
45. Canaud B., Braun J., Locatelli F. et al. Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered once every 2 weeks maintains stable hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. Suppl. 4. Iv. 157. Abstract SP425.
46. Klinder M., Arias M., Vargremezis W. et al. C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered at extended administration intervals corrects Hb levels in patients with chronic kidney disease on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 620A. Abstract SA-PO212.
47. Шило В.Ю. Мирцера – новая эра в лечении ЭПО-дефицитной анемии // *Нефрология и диализ.* 2008. № 3–4. С. 192–198.
48. Dean B.B., Dylan M., Gano A. Jr. et al. Erythropoiesis-stimulating protein therapy and the decline of renal function: a retrospective analysis of patients with chronic kidney disease // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 7. P. 981–987.
49. MIRCERA: Summary of Product Characteristics. Roche Products Ltd., 2007 // emc.medicines.org.uk.
50. Saueressing U., Sapede C., de Cock E. Staff time and costs for anemia management with erythropoietic stimulating agents in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. Suppl. 6. P. vi347–vi348.

О.Н. ВЕТЧИНИКОВА

Современная медикаментозная терапия вторичного (почечного) гиперпаратиреоза

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. Vol. 76. № 113. P. 113–120.
2. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 1999. Vol. 73. P. 14–19.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрология и диализ.* 2011. № 3. С. 150–248.
4. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д3 в популяции больных амбулаторного диализного центра // *Нефрология и диализ.* 2006. № 2. P. 147–151.
5. Ветчинникова О.Н., Губкина В.А., Ватазин А.В. и др. Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе // *Нефрология и диализ.* 2007. № 4. С. 427–432.
6. Ермоленко В.М., Родионова С.С., Павлов Е.А. и др. Спектр и лечение ренальной остеодистрофии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (собственные данные и обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* 2004. № 2. С. 164–169.
7. Billa V., Zhong A., Bargman J. et al. High prevalence of hyperparathyroidism among peritoneal dialysis patients: a review of 176 patients // *Perit. Dial. Int.* 2000. Vol. 20. № 3. P. 315–321.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. Suppl. 3. P. 1–201.
9. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Koszewski N.J. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 6–9.
10. Ritzfeld M., Klasser M., Mann H. Альфакальцидол в лечении почечной остеодистрофии // *Остеопороз и остеопатии.* 2003. № 1. С. 35–37.
11. Schömig M., Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: Use of vitamin D metabolites // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. Suppl. 5. P. 18–24.
12. Fukagawa M., Okazaki R., Takano K. et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 323. № 6. P. 421–422.
13. Hudson J.Q. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies // *Ann. Pharmacother.* 2006. Vol. 40. № 9. P. 1584–1593.
14. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. et al. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihy-



- droxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. № 6. P. 1283–1288.
15. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация // *Нефрология и диализ.* 2009. № 4. С. 276–292.
 16. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Формы ренальной остеодинтрофии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 3. С. 43–52.
 17. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции // *Клиническая нефрология.* 2012. № 2. С. 32–40.
 18. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 5. P. 1174–1181.
 19. Lindberg J., Martin K.J., Gonzalez E.A. et al. A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease // *Clin. Nephrol.* 2001. Vol. 56. № 4. P. 315–323.
 20. Волгина Г.В., Балкарлова О.В., Штандель В.С., Ловчинский Е.В. Кальцимитетики – новый этап в лечении гиперпаратиреоза // *Лечащий врач.* 2011. № 3. С. 1–4.
 21. Егшатын Л., Рожинская Л.Я., Кузнецов И. и др. Цинакалцет при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов, находящихся на гемодиализе // *Врач.* 2011. № 6. С. 66–70.
 22. Молчанова М.С., Петросян Э.К., Панкратенко Т.Е. и др. Опыт применения цинакалцета у детей с хронической болезнью почек V стадии // *Клиническая нефрология.* 2011. № 4. С. 45–49.
 23. Block G.A., Marin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 15. P. 1516–1525.
 24. Ichii M., Ishimura E., Okuno S. et al. Decreases in parathyroid gland volume after cinacalcet treatment in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2010. Vol. 115. № 3. P. 195–202.
 25. Meola M., Petrucci I., Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 3. P. 982–989.
 26. Хорошилов С.Е., Никитин А.В., Очеченко Т.Ю. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета // *Лечащий врач.* 2010. № 1. С. 2–7.
 27. Lindberg J.S., Culleton B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized double-blind multicenter study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 800–807.
 28. Moe S.M., Cunningham J., Bommer J. et al. Long term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
 2. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // *Transpl. Int.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 371–378.
 3. Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р. и др. К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами циклоsporина в поздние сроки после аллотрансплантации почки // *Нефрология и диализ.* 2004. Т. 6. № 2. С. 145–154.
 4. Бондарева И.Б., Герасимов В.Б., Дрожжин А.П. и др. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 // *Клиническая фармакокинетика.* 2005. № 1 (2). С. 2–14.
 5. Draft guideline on the investigation of bioequivalence / London: European Medicines Agency, 2008 // www.ema.europa.eu.
 6. Neumann M.E. Sangstat recalls SangCya. New-found study shows biocompatibility problems with Neoral // *Nephrol. News Issues.* 2000. Vol. 14. № 9. P. S4.
 7. Citterio F., Scatà M.C., Borzi M.T. et al. C2 single-point sampling to evaluate cyclosporine exposure in long-term renal transplant recipients // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. № 7–8. P. 3133–3136.
 8. Dantal J., Hourmant M., Cantarovich D. et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens // *Lancet.* 1998. Vol. 351. № 9103. P. 623–628.
 9. Pascual M., Curtis J., Delmonico F.L. et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation // *Transplantation.* 2003. Vol. 75. № 9. P. 1501–1505.
 10. Dunn C.J., Wagstaff A.J., Perry C.M. et al. Cyclosporin: An updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation // *Drugs.* 2001. Vol. 61. № 13. P. 1957–2016.
 11. Kahan B.D. Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // *Transplantation.* 1985. Vol. 40. № 5. P. 457–476.
 12. Gaspari F., Anedda M.F., Signorini O. et al. Prediction of cyclosporine area under the curve using a three-point sampling strategy after Neoral administration // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997. Vol. 8. № 4. P. 647–652.
 13. Wenger M.R. Structure of cyclosporine and its metabolites // *Transplant. Proc.* 1990. Vol. 22. № 3. P. 1104–1108.
 14. Kovarik J.M., Noe A., Wang Y. et al. Differentiation of innovator versus generic cyclosporine via a drug interaction on sirolimus // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006. Vol. 62. № 5. P. 361–366.

Н.А. ТОМИЛИНА, Е.С. СТОЛЯРЕВИЧ

К проблеме взаимозаменяемости иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом

- С.В. БАДАЕВА, М.В. БАНДУРКО, Е.В. КАЛЬЯНОВА, Т.Р. ЖИЛИНСКАЯ, Л.В. СИМОНЯН, Н.Д. ФЕДОРОВА, Н.А. ТОМИЛИНА**
К вопросу о безопасности назначения Экорала у пациентов после аллотрансплантации трупной почки
1. Borel J.F., Feurer C. Biological effects of cyclosporine A: a new antilymphocyte agent // *Agents Actions.* 1976. Vol. 6. № 4. P. 468–475.

1. Van Gelder T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs // *Transpl. Int.* 2011. Vol. 24. № 12. P. 1135–1141.
2. Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective // *Transplantation.* 2012. Vol. 93. № 7. P. 657–665.
3. Segoloni G.P., Stratta P. Immunosoppressori Generici. Considerazioni dalla sin piemonte e valle d'aosta. Consensus statement on generic substitution for immunosuppressants with a narrow therapeutic index // www.nephromeet.com/web/procedure/protocollo.cfm?List=WsIdEvento,WsIdRisposta,WsRelease&c1=SinSpace&c2=13&c3=1.



4. Oral tacrolimus products: prescribe and dispense by brand name only, to minimise the risk of inadvertent switching between products, which has been associated with reports of toxicity and graft rejection. Letter to healthcare professionals on updated advice for oral tacrolimus products // Drug Safety Update. 2012. Vol. 5. Is. 11. P. A1.
 5. Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus // laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral - tacrolimus.
- Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ**
Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек
1. *Кутырина И.М., Никишова Т.А., Лифшиц Н.Л., Александровская Т.Н.* К механизму диуретического эффекта гепарина при хроническом гломерулонефрите // Терапевтический архив. 1982. № 7. С. 42–46.
 2. *Кутырина И.М., Никишова Т.А., Тареева И.Е.* Гипотензивное и диуретическое действие гепарина у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив. 1985. № 6. С. 78–81.
 3. *Mandal A.K., Lyden T.W., Saklaen M.G.* Heparin lowers blood pressure: biological and clinical perspectives // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. № 4. P. 1017–1022.
 4. *Gambro G., Baggio B.* Glycosoaminoglicans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. № 5. P. 762–764.
 5. *Morita Y., Makino H., Ota K. et al.* Effect of heparin and low-molecular-weight heparin on proliferative glomerulonephritis // *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1994. Vol. 36. № 7. P. 823–838.
 6. *Striker G.E., Lupia E., Elliot S. et al.* Glomerulosclerosis, arteriosclerosis and vascular graft stenosis: treatment with oral heparinoids // *Kidney Int. Suppl.* 1997. Vol. 63. P. 120–123.
 7. *Abilgaard U., Lindahl A.L., Sandset P.M.* Heparin requires both antithrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood // *Haemostasis.* 1991. Vol. 21. № 4. P. 254–257.
 8. *Hoppensteadt D.A., Walenga J.M., Fasanella A. et al.* TFPI antigen levels in normal human volunteers after intravenous and subcutaneous administration of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin // *Thromb. Res.* 1995. Vol. 77. № 2. P. 175–185.
 9. *Sandset P.M., Bends B., Hancan J.B.* Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins // *Haemostasis.* 2000. Vol. 30. Suppl. 2. P. 48–56.
 10. *Vila V., Martinez-Sales V., Reganon E. et al.* Effects of unfractionated and low molecular weight heparins on plasma levels of hemostatic factors in patients with acute coronary syndromes // *Haematologica.* 2001. Vol. 86. № 7. P. 729–734.
 11. *Yamamoto N., Ogawa H., Oshima S. et al.* The effect of heparin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* 2000. Vol. 75. № 2–3. P. 267–274.
 12. *Cadroy Y., Gaspin D., Dupuy D. et al.* Heparin reverses the procoagulant properties of stimulated endothelial cells // *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 75. № 1. P. 190–195.
 13. *Pepe G., Guisti B., Attanasio M. et al.* Tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 expression in human stimulated monocytes is inhibited by heparin // *Semin. Thromb. Hemost.* 1997. Vol. 23. № 2. P. 135–141.
 14. *Weithz J.L.* Low molecular weight heparins // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 337. № 10. P. 688–699.
 15. *Cardoy Y., Pourrat J., Balagre M.F. et al.* Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency // *Thromb. Res.* 1991. Vol. 63. № 3. P. 385–390.
 16. *Clagett G., Anderson F., Geerts W.H. et al.* Prevention of venous thromboembolism // *Chest.* 1998. Vol. 114. Suppl. P. 531S–560S.
 17. *Attia J., Ray J., Cook D.J. et al.* Deep venous thrombosis and its prevention in critically ill adults // *Arch. Intern. Med.* 2001. Vol. 161. № 10. P. 1268–1279.
 18. *Cook D.J., Crowter M., Meade M. et al.* Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors // *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. № 7. P. 1565–1571.
 19. *Geerts W.H., Pineo G.F., Heit A.J. et al.* Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // *Chest.* 2004. Vol. 126. № 3. Suppl. P. 338S–400S.
 20. *Samama M.M., Cohen A., Darmon J.Y. et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
 21. *Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al.* Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 7. P. 874–879.
 22. *Stein P.D., Hull R.D., Kayali F. et al.* Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164. № 20. P. 2260–2265.
 23. *Samama M.M.* Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment // *Drugs Aging.* 2011. Vol. 28. № 3. P. 177–193.
 24. *Majeed F., Keleman M.D.* Acute coronary syndromes in the elderly // *Clin. Geriatr. Med.* 2007. Vol. 23. № 2. P. 425–440.
 25. *Swedko D.J., Clark H.D., Paramsothy K. et al.* Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 3. P. 356–360.
 26. *Meguid E.L., Nahas A., Bello A.K.* Chronic kidney disease: the global challenge // *Lancet.* 2005. Vol. 365. № 9456. P. 331–340.
 27. *Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D. et al.* Venous thromboembolism in the elderly: a community based perspective // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100. № 5. P. 780–788.
 28. *López-Jiménez L., Montero M., González-Fajardo J.A. et al.* Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE) // *Hematologica.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 1046–1051.
 29. *Monreal M., Falga C., Valle R. et al.* Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: finding from the RIETE Registry // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. № 12. P. 1073–1079.
 30. *Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al.* Chronic kidney disease increased risk for venous thromboembolism // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 1. P. 135–140.
 31. *Tveit D.P., Hypolite I.O., Hshieh P. et al.* Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. № 5. P. 1011–1017.
 32. *Daneschwar H.L., Seddighzadeh A., Piazza G., Goldhaber S.Z.* Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99. № 6. P. 1035–1039.
 33. *D'Elia J.A., Weinrauch L.A., Gleason R.E. et al.* Risk factors for thromboembolic events in renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 101. № 1. P. 19–25.
 34. *Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al.* Inflammatory signals associated with hemodialysis // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1408–1416.



35. *Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al.* Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 5. P. 1757–1763.
36. *Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al.* Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk for venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 9. P. 1909–1913.
37. *Singh A.K., Szczec L., Tang K.L. et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 20. P. 2085–2098.
38. *Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowter M.A.* Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 9. P. 673–684.
39. *Falga C., Capdevila J.A., Soler S. et al.* Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 771–776.
40. *Santopino J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. et al.* Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: finding from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* 2003. Vol. 89. № 9. P. 1003–1008.
41. *Thorevska N., Amoateng-Adjepong Y., Sabahi R. et al.* Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin // *Chest.* 2004. Vol. 125. № 3. P. 856–863.
42. *Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial // *Circulation.* 1999. Vol. 100. № 15. P. 1593–1601.
43. *Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. et al.* Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 21. P. 2285–2293.
44. *Collet J.P., Montalescot G., Fine E. et al.* Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 1. P. 8–14.
45. *Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A.* Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. WKLY.* 2009. Vol. 139. № 31–32. P. 438–452.
46. *Collet J.P., Montalescot G., Choussat R. et al.* Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2001. Vol. 80. № 1. P. 81–82.
47. *Frydman A.* Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans // *Hemostasis.* 1996. Vol. 26. Suppl. 2. P. 24–38.
48. *Samama M.M., Gerotziafas G.T.* Comparative pharmacokinetics of LMWHs // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000. Vol. 26. Suppl. 1. P. 31–38.
49. *Tincani E., Mannucci C., Casolari B. et al.* Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. № 7. P. 976–979.
50. *Stöbe J., Siegemund A., Achenbach H. et al.* Evaluation of the pharmacokinetics of dalteparin in patients with renal insufficiency // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 10. P. 455–465.
51. *Cook D., Douketis J., Meade M. et al.* Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 2. P. R32.
52. *Douketis J., Cook D., Meade M. et al.* Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 16. P. 1805–1812.
53. *Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Wuillemin W.A.* Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 552–558.
54. *Rabbat C.G., Cook D., Crowter M.A. et al.* Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency // *J. Crit. Care.* 2005. Vol. 20. № 4. P. 357–363.
55. *Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al.* Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 381S–453S.
56. *Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N.* Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 257S–298S.
57. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al.* A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
58. *Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A.* Prevalence of impaired renal function in medical inpatients // *Swiss Med. Wkly.* 2007. Vol. 137. № 35–36. P. 514–516.
59. *Cook L.M., Kahn S.R., Goodwin J., Kovacs M.J.* Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 5. P. 937–941.
60. *Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al.* Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 24. P. 3108–3116.
61. *La Pointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P. et al.* Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 14. P. 1539–1544.
62. *Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B. et al.* Parenteral anticoagulants: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 141S–159S.
63. *Fareed J., Leong W.L., Hoppensteadt D.A. et al.* Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004. Vol. 30. № 6. P. 703–713.

В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА

Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек

1. *Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 20. P. 1478–1483.
2. *London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al.* Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
3. *Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al.* Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 5. P. 1506–1523.



4. London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
5. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A. et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 2. P. 397–404.
6. Wrong O., Harland C. Sevelamer and other anion-exchange resins in the prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure // Nephron. Physiol. 2007. Vol. 107. № 1. P. 17–33.
7. Capitanini A., Lupi A., Osteri F. et al. Gastric pH, sevelamer hydrochloride and omeprazole // Clin. Nephrol. 2005. Vol. 64. № 4. P. 320–322.
8. Slatopolsky E.A., Burke S.K., Dillon M.A. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group // Kidney Int. 1999. Vol. 55. № 1. P. 299–307.
9. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M.A. et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 33. № 4. P. 694–701.
10. Zhang Q., Li M., Lu Y. et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients // Nephron. Clin. Pract. 2010. Vol. 115. № 4. P. 259–267.
11. Kakuta T., Tanaka R., Hyodo T. et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. 2011. Vol. 57. № 3. P. 422–431.
12. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // Kidney Int. 2002. Vol. 62. № 1. P. 245–252.
13. Chertow G.M., Raggi P., McCarthy J.T. et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients // Am. J. Nephrol. 2003. Vol. 23. № 5. P. 307–314.
14. Block G.A., Spiegel D.M., Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis // Kidney Int. 2005. Vol. 68. № 4. P. 1815–1824.
15. Izumi M., Morita S., Nishian Y. et al. Switching from calcium carbonate to sevelamer hydrochloride has suppressive effects on the progression of aortic calcification in hemodialysis patients: assessment using plain chest X-ray films // Ren. Fail. 2008. Vol. 30. № 10. P. 952–958.
16. Russo D., Miranda I., Ruocco C. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer // Kidney Int. 2007. Vol. 72. № 10. P. 1255–1261.
17. Block G.A., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // Kidney Int. 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
18. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
19. Othmane Tel H., Bakonyi G., Egresits J. et al. Effect of sevelamer on aortic pulse wave velocity in patients on hemodialysis: a prospective observational study // Hemodial. Int. 2007. Vol. 11. Suppl. 3. P. S13–21.
20. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Hospitalization risks between Renal phosphate binder treated and non-Renal treated patients // Clin. Nephrol. 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
21. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W. et al. Vergleich der Hospitalisierungshäufigkeit von mit Renal oder anderen Phosphatbindern behandelten Patienten // Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 2001. Vol. 30. Suppl. 1. P. S36.
22. Frazão J.M., Adragão T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular calcification, bone and a close look into the survival data // Kidney Int. Suppl. 2008. Vol. 111. P. S38–43.
23. Borzecki A.M., Lee A., Wang S.W. et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer // J. Clin. Pharm. Ther. 2007. Vol. 32. № 6. P. 617–624.
24. Suki W.N., Zabaneh R., Cangiano J.L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. 2007. Vol. 72. № 9. P. 1130–1137.
25. St Peter W.L., Liu J., Weinhandl E., Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51. № 3. P. 445–454.
26. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. № 10. P. 2856–2866.
27. Navaneethan S.D., Palmer S.C., Craig J.C. et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials // Am. J. Kidney Dis. 2009. Vol. 54. № 4. P. 619–637.
28. Jamal S.A., Fitchett D., Lok C.E. et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. № 10. P. 3168–3174.
29. Mason M.A., Shepler B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis // Pharmacotherapy. 2010. Vol. 30. № 7. P. 741–748.
30. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure // Hippokratia. 2011. Vol. 15. Suppl. 1. P. 22–26.

**В.В. БОРИСОВ, М.С. НОВИКОВА, Е.М. ШИЛОВ,
С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, Ю.А. ТИШОВА**

Возможные подходы к терапии хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Hypertension. 2003. Vol. 42. № 5. P. 1050–1065.
2. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J. et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial // Ann. Int. Med. 2001. Vol. 134. № 8. P. 629–636.
3. Shulman N.B., Ford C.E., Hall W.D. et al. Prognostic value of serum creatinine and the effect of treatment of hypertension on renal function: HDFP results // Hypertension. 1989. Vol. 13. № 1. P. 180–193.
4. Palaniappan L., Carnethon M., Fortmann S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III // Am. J. Hypertens. 2003. Vol. 16. № 11. Pt. 1. P. 952–958.
5. Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C. et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // Kidney Int. 2007. Vol. 71. № 8. P. 816–821.



6. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al.* Testosterone, sex hormone binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 4. P. 490–494.
7. *Simon D., Preziosi P., Barrett-Connor E. et al.* Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study // *Diabetologia*. 1992. Vol. 35. № 2. P. 173–177.
8. *Svartberg J., von Mühlen D., Sundsfjord J., Jorde R.* Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø Study // *Eur. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 19. P. 657–663.
9. *Khaw K.T., Dowsett M., Folkard E. et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // *Circulation*. 2007. Vol. 116. № 23. P. 2694–2701.
10. *Haffner S.M., Shaten J., Stern M.P. et al.* Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men // *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 143. № 9. P. 889–297.
11. *Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. et al.* Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1869–1873.
12. *Svartberg J., von Mühlen D., Mathiesen E. et al.* Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. № 6. P. 576–582.
13. *Hak A.E., Wittman J.C.M., de Jong F.H. et al.* Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 8. P. 3632–3639.
14. *Alexandersen P., Haarbo J., Byrjalsen I. et al.* Natural androgens inhibit male atherosclerosis // *Circ. Res.* 1999. Vol. 84. № 7. P. 813–819.
15. *Сагинова Е.А., Галямов М.* Определение скорости клубочковой фильтрации – необходимый скрининговый метод обследования терапевтических больных // *Врач*. 2007. № 6. С. 35–37.
16. *Кутырина И.М.* Функции почки, методы оценки, клиническое значение. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 58–63.
17. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2006. С. 71.
18. *Демидова Т.Ю., Ерохина Е.Н.* Коррекция инсулинорезистентности обеспечивает многофакторную стратегию управления сахарного диабета 2 типа // *РМЖ*. 2007. Т. 15. № 11. С. 897–904.
19. *Дедов И.И., Александров А.А.* Сахарный диабет и антагонисты АТ1-рецепторов: в поисках «золотого ключика» // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 11. С. 726–731.
20. *Porrini E., Bayaes B., Diaz J.M. et al.* Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. № 2. P. 274–279.
21. *Kapoor D., Goodwin E., Channer K.S., Jones T.H.* Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 154. № 6. P. 899–906.
22. *Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G.* Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency // *Aging Male*. 2003. Vol. 6. № 1. P. 1–7.
23. *La Vignera S., Calogero A.E., D'Agata R., Di Mauro M.* Testosterone therapy improves the clinical response to conventional treatment for male patients with metabolic syndrome associated to late onset hypogonadism // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33. № 3. P. 159–167.
24. *Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 4. P. 828–837.
25. *Кутырина И.М., Розов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В.* Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // *Терапевтический архив*. 1992. № 6. С. 10–15.
26. *Farbot P., Wahlstrand B., Almgren P. et al.* Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the Nordic diltiazem study // *Hypertension*. 2008. Vol. 52. № 1. P. 115–122.
27. *Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В.* Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // *Клиническая нефрология*. 2009. № 1. С. 5–10.
28. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая Медицина, 2006. С. 71–73.
29. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА, 2006. С. 106–107.

**Е.И. ЛЕВАНКОВСКАЯ, М.С. НОВИКОВА, М.Ю. ШВЕЦОВ,
А.В. ЗИЛОВ, Л.А. ЦИНЕВА, Е.М. ШИЛОВ**
**Нефропротективное влияние коррекции
инсулинорезистентности у больных с хронической
болезнью почек**

1. *Новикова М.С.* Влияние андрогенного дефицита и его коррекции на поражение почек у мужчин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. С. 45–53; 73–77.
2. *Шилов Е.М., Леванковская Е.И., Новикова М.С.* Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом // *Клиническая нефрология*. 2012. № 2. С. 72–76.
3. *Kaartinen K., Syrjanen J., Harmoinen A., Pasternack A. et al.* Insulin resistance and the progression of IgA glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. Vol. 22. P. 778–789.
4. *Matthews D., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man // *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. № 7. P. 412–419.
5. *Porrini E., Bayes B., Diaz Juan M. et al.* Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. № 2. P. 274–279.
6. *Dengel D.R., Goldberg A.P., Mayuga R.S. et al.* Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // *Hypertension*. 1996. Vol. 28. № 1. P. 127–132.
7. *Tomaszewski M., Chrchar F.J., Maric C.* Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 8. P. 816–821.
8. *Новикова М.С., Калинин С.Ю., Борисов В.В.* Метаболический синдром и хроническая болезнь почек: роль возрастного андрогенного дефицита. Новые подходы к лечению // *Терапевтический архив*. 2008. № 80. С. 41–46.
9. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.
10. *Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al.* The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1) // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 2. P. 289–297.
11. *Зилов А.В., Терехова А.Л.* Метформин – 50 лет в клинической практике // *Лечащий врач*. 2008. № 3. С. 16–19.



12. Зилов А.В., Шмидт О.М. Патогенетическое лечение сахарного диабета 2 типа в дебюте // РМЖ. 2006. Т. 14. № 6. С. 472–475.
13. Аметов А.С., Карпова Е.В. Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 80–84.
14. Демидова И.Ю., Горохова Т.В. Механизм действия и клиническое применение метформина (Сиофор): обзор литературы // Фарматека. 2009. № 17. С. 10–15.
15. Bennett W.L., Odelola O.A., Wilson L.M. et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: (a systematic review) // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 156. № 1. Pt. 1. P. 27–36.
16. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 854–865.
17. De Aguiar L.G., Bahia L.R., Villela N. et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 5. P. 1083–1089.
18. Vitale C., Mercurio G., Cornoldi A. et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome // J. Intern. Med. 2005. Vol. 258. № 3. P. 250–256.
19. De Fronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin group // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. № 9. P. 541–549.
20. Grant P.J. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6s44–6s52.
21. Gregorio F., Ambrosio F., Manfredi S. et al. Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // Diabet. Med. 1999. Vol. 16. № 2. P. 1016–1024.
22. Beisswenger P.J., Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation process // Diabetes Metab. 2003. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 6s95–6s103.
23. Akbar D.H. Effect of metformin and sulphonylurea on C-reactive protein level in well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome // Endocrine. 2003. Vol. 20. № 3. P. 215–218.
24. Skřha J., Prazny M., Hilgertova J. et al. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Clin. Pharmacol. Vol. 63. № 12. P. 1107–1114.
25. Chakraborty A., Chowdhury S., Bhattacharyya M. Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 93. № 1. P. 56–62.
26. Herrington W.G., Levy J.B. Metformin: effective and safe in renal disease? // Int. Urol. Nephrol. 2008. Vol. 40. № 2. P. 411–417.
27. Петеркова В.А., Мишина И.И., Щербачева Л.Н., Князева А.П. Сулодексид в лечении диабетической нефропатии у подростков // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 31–33.
28. Dedov I., Shestakova M., Vorontsov A., Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. № 11. P. 2295–2300.
29. Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2010. № 2. С. 2–7.
30. Blouza S., Dakhli S., Abid H. et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. № 4. P. 415–424.
31. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 6. P. 1615–1625.
32. Bang K., Chin H.J., Chae D.W., Joo K.W. et al. Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy // Yonsei Med. J. 2011. Vol. 52. № 4. P. 588–594.
33. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // Kidney Int. 1994. Vol. 46. № 3. P. 797–806.
34. Ceol M., Nerlich A., Baggio B. et al. Increased glomerular alpha 1 (IV) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment // Lab. Invest. 1996. Vol. 74. № 2. P. 484–495.
35. Ceol M., Gambaro G., Sauer U. et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF-beta1 overexpression and pathogenic changes in renal tissue of long-term diabetic rats // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. № 12. P. 2324–2336.
36. Gambaro G., Kong N.C. Glycosaminoglycan treatment in glomerulonephritis? An interesting option to investigate // J. Nephrol. 2010. Vol. 23. № 3. P. 244–252.

Т.Е. РУДЕНКО, И.М. КУТЫРИНА

Ренокардиальные взаимодействия: возможности терапевтических вмешательств

1. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1048–1056.
2. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 19. P. 1527–1539.
3. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. 2003. № 11. С. 50–55.
4. Schiffrin E., Lipman M., Mann F. et al. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // Circulation. 2007. Vol. 116. № 1. P. 85–97.
5. Muntner P., He J., Hamm L. et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 3. P. 745–753.
6. Garcia-Donaire J., Ruilope L. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum // Int. J. Nephrol. 2011. ID 975782.
7. Sarnak M., Levey A. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. № 4. Suppl. 1. P. S117–S131.
8. Yerkey M., Kernis S.J. Renal dysfunction and acceleration of coronary disease // Heart. 2004. Vol. 90. № 8. P. 961–966.
9. Herzog C., Asinger R., Berger A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 6. P. 572–586.
10. Berger A.K., Duval S., Krumholz H.M. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. № 2. P. 201–208.
11. Bailie G., Eisele L., Liu L. et al. Patterns of medication use in the RRI-CKD Study: focus on medication with cardiovascular effects // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 6. P. 1110–1115.
12. Rucker D., Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2009. Vol. 5. № 5. P. 287–296.
13. McCullough P.A. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41. № 5. P. 725–728.



14. Wanner C., Krane V., März W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 3. P. 238–248.
15. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 14. P. 1395–1407.
16. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H., Kopple J.D. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 3. P. 793–808.
17. Pecoits-Filho R., Lindholm B., Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) syndrome: the heart of matter // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 11. P. 28–31.
18. Unger E.F., Thompson A.M., Blank M.J., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – time for reevaluation // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 3. P. 189–192.
19. Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 10. P. 918–929.
20. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9638. P. 547–553.
21. Scherthaner G., Ritz E., Scherthaner G.H. Strict glycaemic control in diabetic patients with CKD or ESRD: beneficial or deadly? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 2044–2047.
22. Brandenburg V.M., Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond // *Nephrol. Dial. Transplant. Plus.* 2008. Vol. 3. P. 135–147.
23. London G.M., Marchais S., Guerin A.P. et al. Associations of bone activity, calcium load, aortic stiffness and calcifications in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 9. P. 1827–1835.
24. Clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD) / *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* // *Kidney Int.* 2009. Vol. 76. Suppl. 113. P. S22–S49
25. Agarwal R. Individualizing decision-making-resurrecting the doctor-patient relationship in the anemia debate // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 7. P. 1340–1346.
26. Ronco C., McCullough P.A., Anker S.D. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 6. P. 703–711.
27. McCullough P.A., Haapio M., Mankad S. et al. Prevention of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 6. P. 1777–1784.
28. Daveport A., Anker S.D., Mebazaa A. et al. ADQI 7: the clinical management of Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 2077–2089.
29. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 8. P. 921–927.
30. Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 5. P. 685–693.
31. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: рук-во для практикующих врачей / под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. М.: Литтерра, 2006. 896 с.
32. Cheung A.K. Is lipid control necessary in hemodialysis patients? // *Clin. J. Am. Nephrol.* 2009. Vol. 4. Suppl. 1. P. S95–S101.
33. Schrier R. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. № 1. P. 1–8.
34. Gowdak L.H.W., Arantes R.L., de Paula F.J. et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2007. Vol. 29. № 5. P. 559–565.
35. Davenport A. Intradialytic complications during hemodialysis // *Hemodial. Int.* 2006. Vol. 10. № 2. P. 162–167.
36. Roy P., Bouchard J., Amyot R., Madore F. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. № 4. P. 645–651.
37. Cice G., Di Benedetto A., D’Isa S. et al. Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. № 21. P. 1701–1708.
38. Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effects of bisoprolol in high-risk patients groups with chronic heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* 2001. Vol. 3. P. 469–479.
39. Cice G., Ferrara L., D’Andrea A. et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 9. P. 1438–1444.
40. Davenport A., Cox C., Thuraisingham R. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the PanThames Renal Audit // *Int. J. Artif. Organs.* 2008. Vol. 31. № 5. P. 411–417.
41. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac effects of dialysis // *Semin. Dial.* 2007. Vol. 20. № 3. P. 220–228.
42. Lass P., Buscombe J.R., Harber M. et al. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia // *Clin. Nucl. Med.* 1999. Vol. 24. № 8. P. 561–565.
43. Kazory A., Ross E.A. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. № 8. P. 639–647.
44. Alborzi P., Patel N., Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 6. P. 1228–1234.
45. Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 245–252.
46. Russo D., Miranda I., Ruocco C. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72. № 10. P. 1255–1261.
47. Basile C., Lomonte C., Vernaglione L. et al. The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 1. P. 282–287.
48. Cridlig J., Selton-Suty C., Alla F. et al. Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, matched study // *Transpl. Int.* 2008. Vol. 21. № 10. P. 984–954.
49. David S., Kumpers P., Seidler V. et al. Diagnostic value of NT-proBNP for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 4. P. 1370–1377.
50. McCullough P.A. Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease // *Kidney Int. Suppl.* 2005. Vol. 35. P. s51–s58.
51. Bonello L., de Labriolle A., Roy P. et al. Impact of optimal medical therapy and revascularization on outcome in patients with chronic kidney



- disease and on dialysis who presented with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. № 5. P. 535–540.
52. *Dumler F., McCullough P.A.* Optimal dialysis for the end-stage renal disease patient with cardiovascular disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2004. Vol. 11. № 3. P. 261–273.
53. *Selby N.M., Burton J.O., Chesteton L.J., McIntyre C.W.* Dialysis-induced regional left ventricular dysfunction is ameliorated by cooling the dialysate // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. № 6. P. 1216–1225.
54. *Herzog C.A.* Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. № 1. P. 7–10.
55. *Keltai M., Tonelli M., Mann J.F. et al.* Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. Vol. 14. № 2. P. 312–318.
56. *Tsai T.T., Maddox T.M., Roe M.T. et al.* Contraindicated medication use in dialysis patients undergoing percutaneous coronary intervention // *JAMA.* 2009. Vol. 302. № 22. P. 2458–2464.
57. *Chan M.Y., Becker R.C., Sim L.L. et al.* Reperfusion strategy and mortality in ST-elevation myocardial infarction among patients with and without impaired renal function // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2010. Vol. 39. № 3. P. 179–184.
58. *Charytan D.M., Wallentin L., Lagerqvist B. et al.* Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1032–1043.
59. *Szumner K., Lundman P., Jacobson S.H. et al.* Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevated myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 10. P. 851–858.
60. *Sedlis S.P., Jurkovicz C.T., Hartigan P.M. et al.* Optimal medical therapy with and without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104. № 12. P. 1647–1653.
61. *Ix J.H., Mercado N., Shlipak M.G. et al.* Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Study ARTS // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. № 3. P. 512–519.
62. *Liu J.Y., Bikmeyer N.J., Sanders J.H. et al.* Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 24. P. 2973–2977.
63. *Charytan D.M., Kuntz R.E.* Risks of coronary artery bypass surgery in dialysis-dependent patients – analysis of the 2001 National Inpatient Sample // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 1665–1671.
64. *Cooper W.A., O'Brien S.M., Thourani V.H. et al.* Impact of renal dysfunction on outcomes of coronary artery bypass surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Database // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 8. P. 1063–1070.
65. *Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J.* Comparative survival of dialysis patients in United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 17. P. 2207–2211.
66. *Szczech L.A., Reddan D.N., Owen W.F. et al.* Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. № 1. P. 292–299.
67. *Wang Z.J., Zhou Y.J., Liu Y.Y. et al.* Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for treatment of multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease // *Circulation.* 2009. Vol. 120. № 7. P. 1228–1234.
68. *Herzog C.A., Gilbertson D.T., Solid C.A.* Long-term survival and repeat revascularization in US dialysis patients after surgical versus percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. S941. Abstract 4342.
69. *Jardine M.J., Niromiya T., Perkovic V. et al.* Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. № 12. P. 956–965.
70. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
71. *Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. et al.* Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among the end-stage renal disease patient // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 4. P. 1455–1461.
72. *Holden R.M., Harman G.J., Wang M. et al.* Major bleeding in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 1. P. 105–110.
73. *Elliott M.J., Zimmerman D., Holden R.M.* Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 50. № 3. P. 433–440.
74. *Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 12. P. 1557–1563.
75. *Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2011. Vol. 377. № 9784. P. 2181–2192.
76. *Tucker B., Fabbian F., Giles M. et al.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. Vol. 12. № 4. P. 724–728.
77. *Glasscock R., Pecoits-Filho R., Barberato S.* Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. Suppl. 1. P. S79–S91.
78. *Weinreich T., de los Rios T., Gaulty A., Passlick-Deetjen J.* Effects of an increase in time vs. frequency on cardiovascular parameters in chronic hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 66. № 6. P. 433–439.
79. *Locatelli F., Martin-Malo A., Hannedouche T. et al.* Effects of membrane permeability on survival of hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 3. P. 645–654.
80. *Hampf H., Henning L., Rosenberger C. et al.* Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis // *Kidney Blood Press. Res.* 2005. Vol. 28. № 5–6. P. 353–362.
81. *Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich B.H. et al.* Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 7. P. 2180–2189.
82. *Eckardt K.U., Scherhag A., Macdougall I.C. et al.* Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. № 12. P. 2651–2660.
83. *Parfrey P.S., Lauve M., Latremouille-Viau D., Lefebvre P.* Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 4. P. 755–762.
84. *Chen H.H., Tarng D.C., Lee K.F. et al.* Epoetin alfa and darbepoetin alfa: effects on ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21. № 4. P. 543–549.
85. *Ayus J.C., Go A.S., Valderrabano F. et al.* Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe renal failure and hemoglobin < 10 g/dL // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 2. P. 788–795.
86. *Fujii H., Kim J.I., Abe T. et al.* Relationship between parathyroid hormone and cardiac abnormalities in chronic dialysis patients // *Intern. Med.* 2007. Vol. 46. № 18. P. 1507–1512.



87. *Covic A., Mardare N.G., Ardeleanu S. et al.* Serial echocardiographic changes in patients on hemodialysis: an evaluation of guideline implementation // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. № 6. P. 783–793.
88. *Achinger S.G., Ayus J.C.* The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function // *Kidney Int. Suppl.* 2005. Vol. 68. P. S37–S42.
89. *Zolt R., Hynes P.J., Vittorio T.J.* Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: Uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 11. P. 2219–2224.

И.Б. КОЛИНА


Статины при хронической болезни почек: безопасность применения

1. *Смирнов А.В.* Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 244 с.
2. *Vaziri N.D.* Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 2. P. F262–F272.
3. *Коллина И.Б.* Влияние нарушений липидного обмена на течение и прогноз хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
4. *Коллина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М.* Липиды и почки // *Materia Medica: ежекварт. бюллетень для врачей и фармацевтов.* 2003. № 1. С. 31–45.
5. *Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 489–495.
6. *Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al.* Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49. № 5. P. 1428–1434.
7. *Shiomi M., Ito T., Tsukada T. et al.* Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. Effect of pravastatin sodium on atherosclerotic mature WHHL rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. № 11. P. 1938–1944.
8. *Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. et al.* Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 7. P. 926–933.
9. *Muntner P., He J., Astor B.C. et al.* Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 529–538.
10. *Khajehdehi P.* Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* 2000. Vol. 10. № 4. P. 191–195.
11. *Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F.* Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. № 12. P. 1399–1402.
12. *Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C.* Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9157. P. 983–984.
13. *Zelvyte I., Dominaitiene R., Crisby M., Janciauskiene S.* Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro // *Pharmacol. Res.* 2002. Vol. 45. № 2. P. 147–154.
14. *Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 14. P. 1001–1009.
15. *Weiner M.G., Xie D., Tannen R.L.* Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new method to address unmeasured confounding // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008. Vol. 17. № 7. P. 661–70.
16. *Krane V., Winkler K., Drechsler C. et al.* Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 11. P. 1461–1467.
17. *Harper C.R., Jacobson T.A.* Managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. № 25. P. 2375–2384.
18. *Tonelli M., Moyé L., Sacks F., Curhan G.* Pravastatin is effective for secondary prevention of cardiovascular events in patients with chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 252A. Abstract A1296.
19. *Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al.* Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 18. P. 2809–2816.
20. *Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9374. P. 2024–2031.
21. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9326. P. 7–22.
22. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. Suppl. 3. P. S1–S237.
23. *Omar M.A., Wilson J.P., Cox T.S.* Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors // *Ann. Pharmacother.* 2001. Vol. 35. № 9. P. 1096–1107.
24. *Bays H.* Statin safety: an overview and assessment of the data 2005 // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 6C–27C.
25. *Agarwal R.* Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 9. P. 2502–2503.
26. *Davidson M.H., Clark J.A., Glass L.M., Kanumalla A.* Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 32C–43C.
27. *McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A. et al.* Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association of the Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 89C–94C.
28. *Law M., Rudnicka A.R.* Statin safety: a systemic review // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 52C–60C.
29. *Voorra D., Shah S.H., Spasojevic I. et al.* The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 17. P. 1609–1616.
30. *Verhulst A., D'Haese P.C., De Broe M.E.* Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 9. P. 2249–2257.
31. *Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M.* A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 3. P. 565–70.
32. *Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L.* Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 1. P. 260–269.
33. *Wanner C., Krane V., Marz W. et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 3. P. 238–248.



АДВАГРАФ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ



 **АДВАГРАФ®**
такролимус, капсулы пролонгированного действия
КОНТРОЛЬ ВО ИМЯ ЖИЗНИ

Новая версия 5008 CorDiax

Превосходя ожидания



Приглашаем
посетить
наш стенд 2.1.C18
на выставке
«Здравоохранение 2012»
3–7 декабря 2012 г.

Cardioprotective Haemodialysis **SPOT**

Новая версия 5008 CorDiax

Новая эра безопасности в гемодиализе для максимальной кардиопротекции, уменьшения сердечно-сосудистых осложнений и смертности:

- **AutoSub plus** – увеличение объема замещения во время ГДФ ONLINE для достижения максимального терапевтического эффекта теперь возможно без риска для пациента и с минимальными усилиями со стороны персонала.
- **MIXED HDF** – уникальная возможность высокоэффективного конвективного транспорта в безопасном для пациента режиме. MIXED HDF предотвращает риск гемоконцентрации и тромбирования фильтра в условиях повышенной вязкости крови благодаря комбинации режимов пост- и предилюции.
- Инновационный **мониторинг венозного доступа** – новый стандарт в безопасности процедуры диализа.

5008 CorDiax – в фокусе кардиопротективной терапии



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Главный офис: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH · 61346 Bad Homburg v.d.H. · Германия · Тел. +49 (0) 6172-609-0 · Факс +49 (0) 6172-609-2191
Россия: Представительство Fresenius Medical Care в России, ЗАО «Фрезениус СП» · 117630, Россия, Москва, ул. Воронцовские пруды, д. 3 · Тел./факс (495) 789 6455
e-mail: represent.ru@fmc-ag.com, sales.ru@fmc-ag.com, marketing.ru@fmc-ag.com · Web: www.fresenius.ru · http://russia.fmc-ag.com
Филиал в Санкт-Петербурге. Тел.: (812) 449 0484 / 449 0485 · Филиал в Новосибирске. Тел.: (383) 355 5871 / 355 4369 · Филиал в Казани. Тел.: (843) 297 6621 / 297 6623