

Гексикон супп. №10 қолдану жүкті әйелдерде вульвовагиниттердің клиникалық пайда болуын қысқартады. Жоғары клиникалық тиімділік, емдеудің қысқа мерзімі, қолдану ыңғайлылығы, кез келген жанама әсерлер мен жүйелік әсер етудің болмауы, әркет етудің кең спектрі бізге Гексикон супп. №10 дәрісін жүкті әйелдерде ерекшелікті емес вагиниттерді алдын алу мен емдеудегі тиімді және қауіпсіз дәрілік құрал деп есептеуге мүмкіндік береді.

SUMMARY

K.J. KHALMURATOVA, S.J. IBRAYEVA

JSC «Astana Medical University»,
City Polyclinic No.4, Astana c.

HEKSIKON APPLICATION FOR WOMEN WITH RECURRENT VULVOVAGINITIS

Hexikon supp. Number 10 application stops the clinical manifestations of vulvovaginitis at pregnant women. High clinical efficiency, a short course of treatment, ease of use, the absence of any side effects and systemic exposure, a wide range of actions allow us to consider Hexikon supp. № 10 effective and safe in the prevention and treatment of nonspecific vaginitis at pregnant women.

УДК 616.152.18:616.61-78:615.2-085

К. КАБУЛБАЕВ^{1,3}, А. ШЕПЕТОВ², Э. СУЛТАНОВ³, Е. КАРИБАЕВ^{1,4}, Ш. АЛТЫНОВА⁵,
Б. СОЛОВЬЕВ², У. ХАМРАЕВА⁴, М. БАМЫШ⁵, М. ХВАН⁵, Ж. МЫРЗАШЕВА³, С. САНАТОВ³

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

²Медицинский центр «Сункар», г. Алматы

³Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы

⁴Республиканская детская клиническая больница «Ақсай», г. Алматы

⁵Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕВЕЛАМЕРА КАРБОНАТ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Проанализирован опыт применения фосфат-биндера севеламера карбонат (Ренвела®) для коррекции гиперфосфатемии у 28 пациентов (23 – на программном гемодиализе, 3 – на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе) из 4 диализных центров Республики Казахстан. Контрольную группу составили 30 диализных пациентов. Спустя 1 – 1,5 месяца отмечено достоверное снижение уровня фосфора сыворотки крови у 95% пациентов. Пациенты на перитонеальном диализе имели медленную тенденцию снижения уровня фосфора, обусловленную вероятнее всего высокой энергетической ценностью пищи и трудностями достижения гипофосфатной диеты.

Ключевые слова: гиперфосфатемия, кальцификация сосудов, диализ, сердечно-сосудистые осложнения, синдиализная гипотония.

Гиперфосфатемия – типичный симптом у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в особенности в ее 5 (терминальной) стадии [1]. Результаты исследований последних лет и клинические наблюдения убедительно показывают, что гиперфосфатемия непосредственно патогенетически значима в развитии сердечно-сосудистых осложнений [2]. Особое значение придается прогрессирующей кальцификации стенок сосудов и мягких тканей, равно как и повышению частоты общей и сердечно-сосудистой смертности среди диализных пациентов с гиперфосфатемией [3,4]. С этих позиций центральную роль в лечении пациентов с ХБП играет адекватный менеджмент фосфорно-кальциевых нарушений.

Наряду с диетическими ограничениями фосфатов и модификацией диализного режима в первой линии для коррекции гиперфосфатемии применяются фосфорсвязывающие препараты, которые еще называют фосфат-биндерами.

Цель и задачи исследования – изучить эффективность и особенности снижения уровня гиперфосфатемии в зависимости от вида заместительной почечной терапии (ЗПТ) при использовании фосфат-биндера севеламера карбонат.

Материалы и методы

Для клинической апробации нам был доступен препарат Севеламера карбонат (Ренвела®), компании Санofi. Апробация проводилась в 4 диализных центрах и включала 28 пациентов в исследуемой (получавшей фосфат-биндер) и 30 пациентов в контрольной (не получавшей фосфат-биндер) группах. Выраженных отличий возраста,

пола, а также по тяжести болезни и исходным данным нарушений фосфорно-кальциевого обмена среди исследуемой и контрольной группы не было. Средний возраст в исследуемой группе составил 35,5 года, в контрольной – 34,5 года. Для установления причин развития ХБП мы проводили тщательную ревизию анамнеза, дебюта и течения болезни. Таким образом, частой причиной, приведшей к развитию ХБП, оказалась артериальная гипертензия, обнаруженная в 67,8% в исследуемой и 70% в контрольной группах. В отличие от литературных данных структуры причин ХБП, сахарный диабет, как причина ХБП, выявлен в 14,3% и 16,6% в исследуемой и контрольной группах, соответственно. Такой низкий процент в отличие от литературных данных мы связываем с высокой смертностью пациентов с сахарным диабетом в преддиализных стадиях ХБП. Врожденные аномалии развития органов мочевой системы, как причины ХБП, преобладали среди пациентов молодого возраста. Среди сопутствующих заболеваний и осложнений обнаружены с высокой частотой сердечно-сосудистые: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), синдиализная гипотония. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Критериями отбора пациентов для лечения фосфат-биндером севеламера карбонат были: пребывание на программном хроническом диализе 12 часов в неделю, гиперфосфатемия более 1,77 ммоль/л, нормальный уровень альбумина сыворотки крови, комплаентность пациента. Препарат принимался во время завтрака, обеда и ужина (между порциями пищи) в дозе 2400 мг (800-800-800 мг) и в дозе 4000 мг (800-1600-1600 мг) при уровне фосфора

Таблица 1 – Характеристика групп

	Исследуемая группа (n=28)	Контрольная группа (n=30)
Возраст, г	35,5 (18-58)	34,5 (18-55)
Пол, Ж (М)	8 (20)	12 (18)
Вид ЗПТ: ГД (ПД)	23 (5)	25 (5)
Длительность на диализе, мес	34,93 (2-120)	29,82 (6-102)
Структура причин ХБП:		
– артериальная гипертензия	10 (35,7%)	11 (36,7%)
– сахарный диабет	4 (14,3%)	5 (16,6%)
– гломерулонефрит/васкулит	5 (17,8%)	4 (13,3%)
– рефлюкс-нефропатия	4 (14,3%)	5 (16,6%)
– гипоплазия почек	3 (10,7%)	2 (6,6%)
– поликистоз почек	2 (7,1%)	3 (10,0%)
Сопутствующие болезни и осложнения:		
– артериальная гипертензия	19 (67,8%)	21 (70,0%)
– ГЛЖ, ИБС	16 (57,1%)	19 (63,3%)
– синдиализная гипотония	12 (42,8%)	15 (50,0%)
– гиперпаратиреозидизм	22 (78,6%)	23 (76,6%)
– адинамическая болезнь кости	2 (7,1%)	(?)
– анемия, резистентная к ЭПО	9 (32,1%)	15 (50,0%)

сыворотки крови более 2,3 ммоль/л. Наблюдение проводилось в течение 30-45 дней.

В ходе апробации проводились общеклинические методы исследования, включающие общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением фосфора и кальция сыворотки крови и специальные методы, включающие определение паратиреоидного гормона, липидный профиль. Основные исходные лабораторные показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходные лабораторные показатели

	Исследуемая группа n=28	Контрольная группа n=30
Фосфат, ммоль/л	2,47±0,29 (1,60 – 3,22)	2,36±0,31 (1,67 – 3,34)
Общий кальций, ммоль/л	2,24±0,12 (1,8 – 2,4)	2,12±0,15 (1,8 – 2,2)
Парат-гормон, пг/л	594±134 (210 – 1559)	618±119 (254 – 1715)
Креатинин, мкмоль/л	746±98,4	832±124,2
Общий белок, г/л	68,8±6,4	66,9±8,1
Альбумин, г/л	38,6±7,2	39,1±5,8
Холестерин, ммоль/л	4,32±0,28	4,69±0,54
Гемоглобин, г/л	119±7,6 (80 – 137)	116±9,2 (78 – 129)

Результаты

В ходе исследования установлено, что динамика снижения уровня фосфора сыворотки крови через 30 дней после применения фосфат-биндера севеламера карбонат достоверно (p<0,05) отличалась в исследуемой и контрольной группах. Средний уровень фосфора в исследуемой группе снизился с 2,47 ммоль/л до 1,71 ммоль/л, тогда как в контрольной группе средний уровень фосфора сыворотки крови остался почти неизменным, 2,5 ммоль/л в начале исследования и 2,42 ммоль/л, спустя 1 месяц от начала исследования (рис. 1).

При изучении особенностей снижения уровня фосфора в зависимости от вида получаемой ЗПТ было

обнаружено, что исходно высокий уровень фосфора среди пациентов, находящихся на гемодиализе, спустя 1 месяц от начала приема севеламера карбонат, имел лучшую тенденцию к снижению, по сравнению с пациентами, находящимися на перитонеальном диализе. Так исходный средний уровень фосфора 3,15 ммоль/л у гемодиализных пациентов снизился до 1,58 ммоль/л, а у пациентов на перитонеальном диализе с уровня 2,38 ммоль/л до уровня 1,95 ммоль/л (рис. 2). Хотя при увеличении сроков наблюдения за пациентами на перитонеальном диализе отмечалось дальнейшее снижение уровня фосфора с нормализацией к 52-му дню терапии у 95% пациентов.

Среди показателей, наблюдаемых во время исследования уровни ПТГ, общего белка, общего кальция и альбумина не претерпели статистически достоверных изменений. В то же время необходимо отметить, что уровень общего холестерина как среди пациентов на гемодиализе, так и среди пациентов на перитонеальном диализе имели тенденцию к снижению. Основные лабораторные показатели на фоне лечения фосфат-биндером севеламера карбонат представлены в таблице 3.

Среди нежелательных явлений при использовании фосфат-биндера севеламера карбонат у незначительного числа пациентов имели место субъективные ощущения в виде чувства тяжести в эпигастрии у 2 пациентов, вздутия живота у 1 пациента и трудности глотания таблетки севеламера карбонат у 1 пациента. Ни одно из нежелательных явлений севеламера карбонат не требовало отмены препарата.

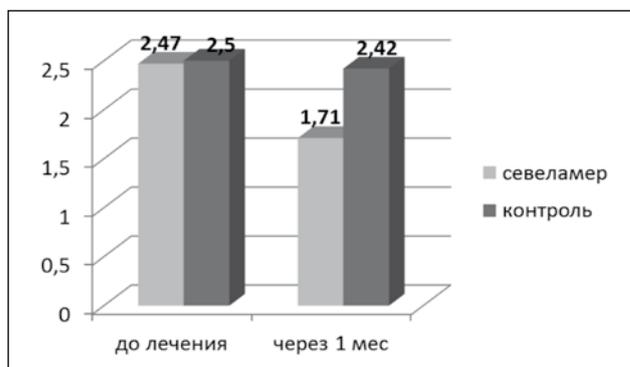


Рисунок 1 – Динамика уровня фосфора сыворотки крови до и через 1 месяц лечения

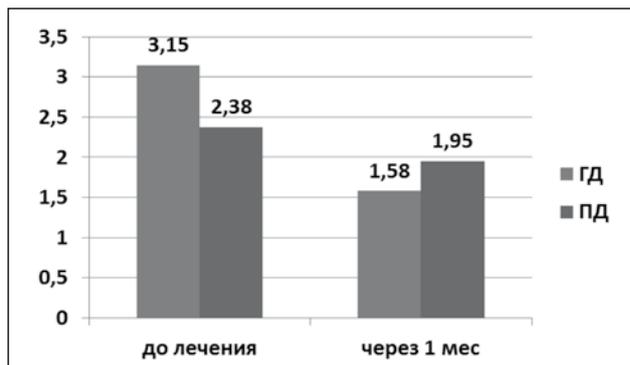


Рисунок 2 – Особенности снижения уровня фосфора в зависимости от вида ЗПТ

Таблица 3 – Лабораторные показатели на фоне лечения в зависимости от вида ЗПТ

	Гемодиализ		Перитонеальный диализ	
	до лечения	ч/з 1 мес	до лечения	ч/з 1 мес
Общий кальций	2,24±0,12	2,18±0,17	2,19±0,09	2,21±0,13
ПТГ	594±134	565±119	674±127	618±121
Общий белок	66,7±7,2	66,9±8,1	63,5±6,4	72,3±5,9
Альбумин	38,6±7,2	39,1±5,8	39,4±8,1	44,6±5,4
Холестерин	4,42±0,28	4,11±0,54	4,34±0,12	4,11±0,17

Обсуждения

За последние 10 лет очевидным фактом является неоспоримый прогресс в диализной службе нашей республики, который включает:

- Внедрение диализных машин ведущих мировых фирм в этой области, которые способны вести полный мониторинг процесса диализа, жизненно важных показателей параметров пациента, менять профиль электролитов, с возможностью анализа полученных данных;

- Повсеместный переход на бикарбонатный диализ, что намного облегчило состояние пациентов;

- Появление частной диализной службы и связанное с ним улучшение социальных благ пациентов: развозка, кормление на диализе.

Однако, несмотря на очевидный прогресс, нерешенным и кардинально важным вопросом остаётся высокая смертность пациентов, которая обусловлена, прежде всего, сердечно-сосудистыми осложнениями вследствие кальцификации стенок сосудов.

Невероятным фактом оказалось, что инновации в диализной службе обошли вопросы диагностики и коррекции фосфорно-кальциевых нарушений, которые представляют собой сложный механизм, проявляющийся гиперфосфатемией, гипо- или гиперкальциемией, вторичным гиперпаратиреоидизмом.

Эти минерально-костные нарушения начинаются задолго до начала диализной терапии, еще в 3-4 стадии ХБП и кроме вышеназванных лабораторных изменений не имеют клинических симптомов, несмотря на то, что в костях и в стенке сосудов происходят неизменно тяжелые нарушения, такие как кистозный фиброз костей, кальцификация стенок сосудов.

Поэтому для своевременного распознавания этих нарушений необходимы всего лишь рутинные исследования уровня фосфора, парат-гормона в сыворотке крови.

Отрадным фактом является то, что у нас появились теперь фосфат-биндеры нового поколения, не содержащие кальций (ввиду повышения риска развития кальцификации сосудов).

В ходе проведенной апробации отмечено достоверное снижение уровня фосфора в исследуемой группе, получавшей прием препарата Ренвела®. Выявлена особенность медленного снижения уровня фосфора среди пациентов на перитонеальном диализе с нормализацией у 95% пациентов уровня фосфора к 52-мудню приема севеламера карбонат. Этот факт мы объясняем трудностью диетических ограничений среди данной категории пациентов.

Выводы

В настоящее время зарегистрированным и имеющимся в наличии в Республике Казахстан препаратом для снижения уровня гиперфосфатемии является севеламера карбонат (Ренвела®). Результаты клинической апробации севеламера карбонат среди диализных пациентов показывают достоверную ($p < 0,05$) эффективность в снижении уровня фосфатов в сыворотке крови. Влияние на показатели ПТГ, холестерина, снижения кальцификации сосудов требуют длительного срока применения и наблюдения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study // Am J Kidney Dis 1998; 31:607–617.

2 Hruska K, Mathew S, Lund R et al. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? // Kidney Int Suppl 2011; S9–S13.

3 Neven E, D'Haese PC. Vascular calcification in chronic renal failure // Circ Res 2011; 108: 249–264.

4 Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients // Kidney Int 2007; 72: 1130–1137

ТҰЖЫРЫМ

К.А. КАБУЛБАЕВ^{1,3}, А. ШЕПЕТОВ², Э. СУЛТАНОВ³,
Е. КАРИБАЕВ^{1,4}, Ш. АЛТЫНОВА⁵, Б. СОЛОВЬЕВ²,
У. ХАМРАЕВА⁴, М. БАМЫШ⁵, М. ХВАН⁵,
Ж. МЫРЗАШЕВА³, С. САНАТОВ³

¹С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ.;

²«Сұңқар» медицина орталығы, Алматы қ.;

³А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы қ.;

⁴«Ақсай» Республикалық балалар клиникалық ауруханасы, Алматы қ.;

⁵Ана мен бала Ұлттық ғылыми орталығы, Астана қ.

ДИАЛИЗДІК ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ГИПЕРФОСФАТЕМИЯНЫ ЕМДЕУДЕ СЕВЕЛАМЕР КАРБОНАТТЫ ҚОЛДАНУДЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ

Гиперфосфатемия бүйректің созылмалы ауруы бар емделушілерде жүрек-қантасыр асқынуларының дамуында патогенетикалық маңызды рөл атқарады.

Зерттеудің мақсаты фосфат-биндер севеламера карбонатты қолдану кезінде алмастырғылық бүйрек терапиясының (АБТ) түріне тәуелді гиперфосфатемияның деңгейінің төмендеуінің ерекшелігін және тиімділігін зерттеу болып табылады.

Материалдар және әдістер. Қазақстан Республикасының 4 диализдік орталықтың 28 емделушісінде (23 – бағдарламалық гемодиализ, 3 – тұрақты амбулаторлық перитонеальдық диализ) гиперфосфатемияны түзету үшін фосфат-биндер севеламера карбонат (Ренвела®) қолданудың тәжірибесі талданды. Қорытынды топты 30 диализдік емделуші құрады.

Нәтижелері. 1-1,5 айдан кейін емделушілердің қанының 95%-нда фосфор сарысуының деңгейі дәлелді түрде төмендеді. Перитонеальдық диализдегі емделушілердің фосфор деңгейінің баяу төмендеуінің үрдісі байқалды, бұл тағамдардың жоғары энергетикалық құндылығымен және гипофосфатты диетаға жетудің қиындықтарына байланысты болуы мүмкін.

Қорытындылар. Диализдік емделушілер арасында севеламера карбонаттың клиникалық апробациясының нәтижелері қанның сарысуында фосфаттар деңгейін төмендетуде дәлелді ($p < 0,05$) тиімділікті көрсетті.

SUMMARY

К.А. KABULBAEV^{1,3}, А. SHEPETOV², Е. SULTANOV³,
Е. KARIBAEV^{1,4}, SH. ALTYNOVA⁵, B. SOLOV'EV²,
U. KHAMRAEVA⁴, M. BAMYSH⁵, M. KHVAN⁵,
Zh. MYRZASHEVA³, S. SANATOV³

¹Kazakh national medical university n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.;

²“Sunkar” Medical center, Almaty c.;

³*Surgery Research Center n.a. A.N. Syzganov, Almaty c.;*

⁴*Republican children's clinical hospital "Aksay", Almaty c.;*

⁵*National scientific center of maternity and childhood, Astana c.*

RESULTS OF APPLICATION OF SEVELAMER CARBONATE FOR TREATMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA IN DIALYSIS PATIENTS

Hyperphosphatemia have pathogenetic significant role in development of cardiovascular complications in patients with a chronic kidney disease.

Research objective was studying of efficiency and feature of decrease of hyperphosphatemia depending on a type of the renal replaceable therapy by sevelamer a carbonate.

Methods. We analyzed experience of application of phosphate-binder sevelamer carbonate (Renvela) for correction of hyperphosphatemia in 28 patients (23 – on a program hemodialysis, 3 – on a continue ambulant peritoneal dialysis)

from 4 dialysis centers of the Republic of Kazakhstan. The control group was include 30 dialysis patients.

Results. After 1 – 1,5 month patients get statistical significant decrease of level. Patients on a peritoneal dialysis had a slow tendency of decrease in level of the phosphorus, caused most likely due to high calorie diet.

Conclusions. Results of clinical research of sevelamer carbonate among dialysis patients show statistical relevant ($p < 0,05$) efficiency in decrease of serum phosphates in CKD patients.

Рецензенты:

Кафедра постдипломной подготовки по терапии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н., профессор Ердесова К.Е., директор Центра последипломного и дополнительного профессионального образования НИИ КиВБ, д.м.н. Карабаева А.Ж.

УДК 615.33:557.182.54:613.28:614.7

Л.И. КАЛАМКАРОВА, А.В. РОКУТОВА, И.Ф. КРАСНОВА, Л.П. МАМОНОВА, Ф.Н. БАКИЕВ

Казахская академия питания, г. Алматы

ВОПРОСЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ ТЕТРАЦИКЛИНОВОЙ ГРУППЫ В ПРОДУКТАХ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И ЭКОЛОГИЮ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В статье обобщены литературные данные об исследованиях негативного влияния на человеческий организм и окружающую его среду низких концентраций антибиотиков, в частности тетрациклинового ряда, которые аналогичны допустимой суточной дозе (ДСД) антибиотиков, принятых в ЕС.

Ключевые слова: остаточное количество антибиотиков, тетрациклины, допустимая суточная доза.

На сегодняшний день в законодательстве стран Евросоюза, США, в стандартах Комиссии Кодекс Алиментариус нормируется допустимое остаточное количество тетрациклина в продуктах животного происхождения в пределах $\leq 0,1-1,2$ мг/кг, что значительно отличается от требований нормативной документации Евразийского Таможенного союза, в которой установлен уровень тетрациклина в десять раз ниже – не более 0,01 мг на кг продукта.

В свете этого нами были обобщены литературные данные о негативном влиянии на человеческий организм и окружающую его среду низких концентраций антибиотиков, в частности, тетрациклинового ряда, аналогичных допустимым суточным дозам (ДСД), принятым в ЕС.

В 2006 г. Объединённым комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) допустимая суточная доза тетрациклинов была увеличена до 0-30 мг на кг массы тела в сутки по сравнению с предшествующей нормой равной 0-3 мг на кг [1, 2]. JECFA для оценки риска присутствия антибиотиков тетрациклинового ряда в пище использовал эффект селекции резистентных кишечных бактерий *E.coli* у взрослых людей. Основанием же для пересмотра послужили результаты эксперимента *ex human* (животных-гнотобионтах, ассоциированных с кишечной флорой человека или её популяциями (HFA)) и *in vitro* (хемостатные системы, заселённые фекальной флорой или её популяциями и имитирующие физиолого-биохимические параметры в определённых отделах ЖКТ). Были исследованы дозировки, эквивалентные 0,025; 0,25 и 2,5 мг на кг веса тела человека. На основе данных исследований было сделано заключение, что вариабельность среди индивидуумов является малой

и коэффициент запаса «x10», учитывающий видовые различия или индивидуальные колебания при определении NOAEL, больше применять нецелесообразно [3, 4]. Тем самым были игнорированы объективные факторы неопределённости, происходящие от индивидуальных различий кишечной флоры людей [5]. Кроме того, возникает вопрос: насколько правомерно экстраполировать данные, полученные на ограниченной группе здоровых взрослых людей или в механистической модели *in vitro* кишечной флоры в краткосрочном эксперименте на человеческую популяцию, в целом потребляющую продукты животного происхождения в течение всей жизни? [4].

Попадание в макроорганизм остаточных количеств антибиотиков и, в частности, тетрациклиновой группы, можно отнести к воздействию малых доз биологически активных ксенобиотиков антропогенного происхождения. Существует много научных данных о воздействии малых доз биологически активных веществ, и в частности ксенобиотиков, на организм человека и объекты окружающей среды [6, 7].

Рассмотрим наиболее значимые, с нашей точки зрения.

Воздействия остаточных количеств антибиотиков могут сказываться на состоянии колонизационного барьера и селекции резистентных бактерий в организме человека, в первую очередь, при дисбактериозах ЖКТ, которыми в той или иной степени страдают 82-90% населения РК [8, 9]. Основное проявление дисбаланса микрофлоры – избыточный рост аэробных и факультативно-анаэробных микробов в ЖКТ: лактозонегативных штаммов *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* spp. и др. на фоне снижения плотности об-