

Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П., Рылова А. К., Соколова А. В.
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФРАКЦИОННОЙ ЭКСКРЕЦИИ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ

УДК 616 [12-008.46-036.12:12-008.331.1]:615.254.1-037

Ключевые слова: декомпенсация кровообращения, диуретики, натрийурез, прогноз, смертность, ХСН, экскреция мочевой кислоты

Ссылка для цитирования: Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Прогностическая роль фракционной экскреции мочевой кислоты у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15 (5):280–287

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Методологические сложности в изучении натрийуреза привели к внедрению в клиническую практику альтернативного маркера низкого уровня натрийуреза – фракционной экскреции мочевой кислоты (FE UA). **Цель.** Изучение прогностической роли натрийуреза, оцененного по уровню экскреции альтернативного маркера натрийуреза – мочевой кислоты у пациентов с декомпенсацией ХСН. **Материалы и методы.** Включено 127 пациентов с декомпенсацией кровообращения (ДК). Были сформированы 4 когорты больных: ДК + пневмония, ДК + ХБП, ДК + цирроз печени, ДК + пневмония + ХБП. Обследования проводились при поступлении и через 7 дней терапии. Помимо общеклинического обследования, исследовались суточная экскреция натрия и FE UA. Известно, что уровень FE UA менее 12% соответствует уровню истинного натрийуреза у лиц с нефросированным мочегонными препаратами натрийурезом. **Результаты.** Анализ медиан значений натрийуреза при поступлении больных в стационар и через 7 суток выявил увеличение показателя от 178 ± 108 ммоль/л до 236 ± 126 ммоль/л, но статистически незначимое ($p=0,2$), при этом FE UA достоверно выросла в течение этого промежутка времени с $11 \pm 1,8\%$ до $15 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$). В наиболее прогностически неблагоприятных когортах больных (ДК + пневмония + ХБП и ДК + цирроз печени) натрийурез, оцененный по уровню EF UA, в большинстве случаев был ниже 30 ммоль/л в сутки, о чем свидетельствовал уровень EF UA $< 12\%$. Риск регоспитализаций пациентов с уровнем EF UA $< 12\%$ составил 61% (OR=1,71 [95% 1,26; 2,33]), а у пациентов с уровнем EF UA $> 12\%$ – 32%. Уровень EF UA был достоверно меньшим у умерших пациентов, чем у выживших, и не превышал 12%. **Заключение.** Факт отсутствия динамики уровня натрийуреза, определенного по изменению EF UA, является независимым маркером высокого риска регоспитализаций и летального исхода.

Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P., Rylova A. K., Sokolova A. V.
“Pirogov Russian National Research Medical University” MPH RF, Ostrovitianov 1, Moscow, Russia, 117997

PROGNOSTIC ROLE FOR FRACTIONAL EXCRETION OF URIC ACID IN PATIENTS WITH CIRCULATORY DECOMPENSATION

KEYWORDS: CIRCULATORY DECOMPENSATION, DIURETICS, NATRIURESIS, PROGNOSIS, MORTALITY, CHF, URIC ACID EXCRETION

For citation: Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Arutyunov G. P. et al. Prognostic role for fractional excretion of uric acid in patients with circulatory decompensation. Russian Heart Failure Journal. 2014;15 (5): 280–287

SUMMARY

Background. Methodological difficulties in studying natriuresis have resulted in introducing to clinical practice an alternative marker of low natriuresis, the fractional excretion of uric acid (FE UA). **Aim.** To study the prognostic role of natriuresis as evaluated by excretion of an alternative natriuresis marker, uric acid, in patients with decompensated CHF. **Materials and methods.** 127 patients with circulatory decompensation (CD) were enrolled. Four patient cohorts were formed: CD + pneumonia; CD + CKD, CD + cirrhosis; and CD + pneumonia + CKD. Patients were evaluated at admission and after 7 days of treatment. In addition to general clinical evaluation, 24-h sodium excretion and FE UA were studied. FE UA levels lower than 12% are known to correspond to the level of true natriuresis in individuals with non-diuretic forced natriuresis. **Results.** Analysis of median natriuresis at admission and at 7 days showed an increase in natriuresis values from 178 ± 108 mmol/l to 236 ± 126 mmol/l, which was not statistically significant ($p=0.2$); at the same time, FE UA significantly increased from $11 \pm 1.8\%$ to $15 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$) for the same period. In the most prognostically unfavorable cohorts (CD + pneumonia + CKD and CD + cirrhosis), natriuresis evaluated by EF UA was mostly lower than 30 mmol/l per day as indicated by EF UA $< 12\%$. Risk for rehospitalization was 61% (OR, 1.71 [95% CI, 1.26; 2.33]) for patients with EF UA $< 12\%$ and 32% for patients with EF UA $> 12\%$. EF UA was significantly lower in patients who died ($< 12\%$) than in survived patients. **Conclusion.** The absence of changes in natriuresis determined by changes in EF UA is an independent marker for high risk of rehospitalization and fatal outcome.

Сердечная недостаточность является финальной стадией большинства ССЗ. Смертность таких пациентов остается высокой, пикообразно повышаясь, и в период декомпенсации кровообращения достигает 15%. Исследование, выполненное в 2013 г. в 12 странах Европы в 136 центрах (5118 пациентов), показало,

что годовая смертность пациентов с декомпенсацией кровообращения составляет 17,4%, что в 2,4 раза выше, чем больных стабильной ХСН [1–3]. Поэтому особый интерес представляет изучение предикторов смертности у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Помимо общепринятых предикторов смертности, таких как пневмония, хроническая болезнь почек (ХБП), цирроз печени, можно предполагать существенное влияние на смертность измененного натрийуреза в результате длительной мочегонной терапии, неспособности почек увеличить натрийурез в ответ на возросшие дозы мочегонных. Хорошо известно, что натрийурез отражает функцию тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек, которая наибольшим образом из-за гипоксии, гиперактивности АП и патологической депозиции коллагена скомпрометирована у пациентов с ХСН [4–9].

Исследование 24-часовой экскреции натрия могло бы занять ведущее место в диагностике нарушений натриевого гомеостаза у пациентов с декомпенсацией кровообращения, однако при применении диуретиков результаты этого теста становятся клинически неинформативными. Еще одним маркером, который может быть использован для диагностики нарушений натриевого гомеостаза, является фракционная экскреция натрия (EF Na). EF – это процент вещества, фильтрующегося почками, который выводится с мочой. Известно, что при тяжелой СН и при снижении почечного кровотока EF Na становится менее 1%, и это свидетельствует об усиленной реабсорбции натрия в почках, тогда как повышение его более 2% – о поражении непосредственно почек. Однако существенным недостатком этого метода, как и предыдущего, является низкая информативность на фоне применения диуретиков, как известно, значительно изменяющих натрийурез.

Проблему диагностики нарушений натрийуреза впервые стали изучать у пациентов с гипонатриемией. Определение типа гипонатриемии (гипо-, эу-, гиперводемический) выявило, что снижение суточного натрийуреза ниже 30 ммоль/л у пациентов с гипонатриемией и выраженной задержкой жидкости свидетельствует о гиперводемическом нарушении натриевого гомеостаза [10], в то время как у пациентов с эводемическим нарушением натриевого гомеостаза концентрация натрия в моче превышает 30 ммоль/л. Таким образом, уровень суточного натрийуреза 30 ммоль/л стал диагностически значимым параметром.

Методологические сложности в изучении натрийуреза привели к внедрению в клиническую практику альтернативного маркера низкого уровня натрийуреза – фракционной экскреции мочевой кислоты (EF UA). Диагностическая ценность этого маркера доказана в ряде исследований [11–13]. Мочевая кислота является про-

дуктом метаболизма пуринов, ее реабсорбция происходит в основном в проксимальном отделе петли Генле. На реабсорбцию мочевой кислоты не влияют мочегонные препараты [11]. Предполагается, что реабсорбция уратов связана с реабсорцией натрия [11], хотя механизм этого до конца не изучен. У здорового человека EF UA составляет в среднем 10%, у пациентов с натрийурезом, значительно превышающим 30 ммоль/л в сутки, EF UA существенно больше 12%, тогда как у пациентов с натрийурезом менее 30 ммоль/л в сутки EF UA, как правило, меньше 12% [14]. Диагностически значимый уровень EF UA, равный 12%, был выбран из-за его высокой чувствительности (86%) и специфичности (100%). Вышеизложенное позволило нам предположить, что данный маркер может быть информативен не только в случае гипонатриемии, но и для диагностики изменения натрийуреза у пациентов, находящихся на диуретической терапии. Так, если EF UA <12%, то натрийурез значительно меньше 30 ммоль/л в сутки, что позволяет предполагать у таких пациентов значительно возросшую реабсорбцию натрия, тогда как при EF UA >12% натрийурез значительно больше 30 ммоль/л в сутки, что позволяет предполагать неизменный уровень реабсорбции.

Целью исследования явилось изучение прогностической роли натрийуреза по уровню экскреции альтернативного маркера натрийуреза – мочевой кислоты у пациентов с систолической СН с различными коморбидными состояниями (клинические фенотипы) в период декомпенсации кровообращения.

Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках Павловского регистра [15]. Исследование проспективное, когортное. Суммарное число пациентов с декомпенсацией кровообращения – 127. Когорты формировались на основании результатов изучения 51% исходной выборки регистра. Данные анализа показали, что самый высокий риск летального исхода наблюдался у пациентов с такими клиническими фенотипами, как: декомпенсация кровообращения (ДК) + пневмония, ДК + ХБП, ДК + цирроз печени, ДК + пневмония + ХБП. Эти данные явились основанием для формирования 4-х когорт. В ходе набора в регистр последующих 49% пациентов критериям когорт соответствовали: ДК + пневмония – 46 пациентов, ДК + ХБП – 38 пациентов, ДК + цирроз печени – 11 пациентов, ДК + пневмония + ХБП – 32 пациента.

Критерии включения: пациенты с систолической СН, амбулаторно находившиеся на постоянной терапии, в том числе диуретической, поступившие в стационар по поводу декомпенсации ХСН. Критерии исключения: возраст <18 лет, дилатационная кардиомиопатия алкогольного генеза, СКФ <15 мл/мин/1,73 м². Из анализа были

исключены пациенты, умершие в период от 1 до 7-го дня госпитализации.

Всем пациентам в стационаре проводилась терапия согласно рекомендациям ОССН (2013).

При поступлении больных в стационар и спустя 7 дней проводились: биоимпедансметрия для определения уровня задержки жидкости; определение уровня Na⁺ и K⁺ плазмы на анализаторе электролитов EASYLYTE Na/K (MedicaCorp, США); определение суточной экскреции натрия (пациент в течение суток собирал мочу, в которой затем был определен уровень натрия); определение EF UA методом ИФА в суточной моче ив крови с дальнейшим расчетом EF UA по формуле:

$$FE\ UA = \frac{(UUA \times PCr)}{(UCr \times PUA)} \times 100\%,$$

где UUA – уровень мочевого кислоты в моче; UCr – креатинин в моче; PUA – мочева кислота в плазме; PCr – креатинин плазмы.

При FE UA < 12% уровень натрийуреза считался менее 30 ммоль/л в сутки.

Семидневный интервал между исследованиями был выбран в связи с тем, что по данным биоимпедансметрии у абсолютного большинства пациентов количество свободной жидкости в организме снижалось в течение этого времени на фоне лечения на 70–80% от исходного, а также наступала клинически значимая положительная динамика – регресс отеков, снижение ФК СН по тесту 6-мин ходьбы. Таким образом, анализировались два полярных состояния: декомпенсация и стабилизация состояния.

Для статистической обработки полученных данных использовалось программное обеспечение Statistica 10. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При изложении результатов порименялись методы непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана, 25 и 75 процентиля. Различия между несколькими не связанными группами проверялись с помощью критерия Краскела–Уоллиса, затем попарно сравнивались с помощью критерия Манна–Уитни для выявления различий в группах. Сравнения непрерывных величин проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Сравнения нескольких зависимых групп проведено ранговым дисперсионным анализом Фридмана. Анализ зависимостей проводился с помощью коэффициентов корреляции Спирмена и конкордации Кендалла. Проводился многофакторный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Анализ выживаемости оценивался с помощью метода Каплана–Мейера. Статистически значимыми признавали значения p < 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=127)

Показатель	Значение показателя
Возраст, лет	70±11
Мужчины (n, %)	39, 30,7
Женщины (n, %)	88, 69,3
ИМТ (кг/м ²)	29,32±4,84; ИМТ < 10 кг/м ²
ИМТ < 10 кг/м ² (n, %)	4, 2%
ИМТ > 30 кг/м ² , %	32%
САД (мм рт. ст.)	138,23±25,59
ДАД (мм рт. ст.)	81,45±13,02
ЧСС (уд/мин)	88,46±22,29
ЧСС > 70 уд/мин (%)	79
ЧСС > 100 уд/мин (%)	32
ФВ (%)	41,3±19,7
Натрий в плазме, ммоль/л	140 [137; 142]
Калий в плазме, ммоль/л	4,2 [3,9; 5,0]
Натрий в моче, ммоль/л	178 [166,3; 392,8]
FE UA поступление, %	11 [10; 13]
FE UA через 7 дней, %	15 [13; 15]
Задержка жидкости, л	7,4 [5,7; 11]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55 [35; 68]

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Данные, приведенные в таблице, показывают, что в популяции пациентов преобладали женщины – 69,3%, а средний возраст пациентов во всех группах составлял 70±11 лет, то есть преимущественно это были пациенты старших возрастных групп. Следует отметить, что 66% пациентов были старше 70 лет.

Основными причинами ХСН являлись АГ и/или ИБС. ХБП имели 39% пациентов. Дефицит тощей массы тела менее 10% от должной массы имели 2%, а у 32% больных ИМТ составлял больше 30 кг/м², у 9% пациентов уровень САД был ниже 110 мм рт. ст., у 29% пациентов уровень гемоглобина был ниже 110 г/л. Гипонатриемия (≤135 ммоль/л) была отмечена у 9% пациентов. Абсолютное большинство пациентов имело выраженную одышку и отеки нижних конечностей. Снижение ФВ ЛЖ менее 30% зарегистрировано у 32,8% пациентов. Тахикардия более 100 уд/мин отмечена в 28% случаев, при этом ЧСС выше 130 уд/мин имели 4 (2,2%) пациента. У 38% пациентов была мерцательная аритмия, из них у 24% – постоянная форма. Медиана задержки жидкости составляла 7,4 л, мода – 11 литров, при этом уровень диуреза в среднем был равен 890±320 мл.

Обращает на себя внимание высокий уровень сопутствующей инфекции у декомпенсированных больных – в 45% случаев диагноз пневмонии был поставлен в день госпитализации (преимущественно диагностировалась нижнедолевая пневмония).

Таблица 2. Медикаментозная терапия

Препараты	Число больных, %	Число пациентов, получающих препарат в дозах $\geq 50\%$ от терапевтической (%)
Ингибиторы АПФ	78,5	18
Эналаприл	66,5	–
Фозиноприл	10	–
Каптоприл	1	–
Периндоприл	0,5	–
Зофеноприл	0,5	–
АРА	1	100
Лозартан	1	–
Диуретики	83	–
Фуросемид	70	–
Фуростимид < 40 мг	28	–
Фуростимид > 100 мг	6	–
Торасемид	1	–
Гипотиазид	3	–
Индопамид	8,5	–
Диакарб	0,5	–
Нифидипин	0,6	–
Спиронолактон	6,9	25 мг = 98%

Медиана FE UA составляла 11%, а 25 перцентиль 10%, что свидетельствует об увеличенной реабсорбции натрия и натрийурезе менее 30 ммоль/л в сутки у абсолютного большинства пациентов на момент госпитализации.

В таблице 2 представлены препараты, получаемые пациентами и оказывающие прямое влияние на функцию почек – иАПФ, сартаны и диуретики. Абсолютное большинство пациентов получали эналаприл, причем дозу, превышающую 50% от терапевтической, достигли только 18% пациентов. Петлевой диуретик фуросемид получали 70% пациентов, причем 6 пациентов получали его в дозе ≥ 100 мг. Коррекция дозы диуретика на повышение в течение первых 7 дней госпитализации для достижения клинического эффекта понадобилась 32% пациентов. Средняя доза фуросемида на 7-й день лечения составила 32 ± 17 мг, а в день госпитализации 37 ± 18 мг. Сравнение доз невозможно, так как 96% пациентов в день госпитализации были переведены на парентеральное введение диуретиков, к 7-му дню

43% больных были переведены вновь на пероральный прием препарата.

В течение первых 30 дней после выписки из стационара повторно были госпитализированы 39% пациентов. Из всех включенных в исследование пациентов умерли 94 (53%) пациента, из них через 30 дней после выписки из стационара – 9,6%, через 90 дней – 15%, через 180 дней 16,9%, через 360 дней – 10,7%. В 81% случаев причиной летального исхода была декомпенсация ХСН, в 12% – пневмония, в 7% случаев причину смерти выявить не удалось.

В таблице 3 представлены основные клинические характеристики пациентов в когортах. Сформированные когорты практически не отличались по основным клиническим показателям, однако в когортах пациентов, имевших ХБП, СКФ статистически значимо была ниже, чем в остальных.

В двух наиболее прогностически неблагоприятных когортах (ХСН + пневмония + ХБП и ХСН + цирроз) [15] натрийурез, оцененный по уровню EF UA, в большинстве случаев был ниже 30 ммоль/л в сутки, о чем свидетельствует уровень EF UA ниже 12%, медиана, 25 и 75 перцентили составляли соответственно 9 [8; 12] и 9 [8,5; 12,5] %, что свидетельствует о возросшей реабсорбции натрия и отражает, по-видимому, выраженные морфологические изменения ТИТ. Важно отметить, что на момент начала исследования различий по этому показателю выявлено не было. Они проявились в ответ на увеличение дозы мочегонных препаратов.

Более высокий уровень натрийуреза был отмечен в когорте ХСН + пневмония + ХБП, что, вероятно, связано с применением в этой группе больших доз диуретиков (более 100 мг/сут) фуросемида.

Сопоставление уровня натрийуреза и EF UA

При сравнении исходного натрийуреза и уровня натрийуреза после 7 дней лечения не было выявлено значимых изменений этого показателя. Этот факт объясняется тем, что на фоне применения высоких доз диуретиков судить об истинном натрийурезе невозможно. На рисунке 1 представлена динамика экскреции натрия и мочевой

Таблица 3. Основные клинические характеристики пациентов в когортах

Показатель	Декомпенсированная ХСН + пневмония (n=46)	Декомпенсированная ХСН + ХБП (n=38)	Декомпенсированная ХСН + пневмония + ХБП (n=32)	Декомпенсированная ХСН + цирроз (n=11)
Na плазмы, ммоль/л	140 [137; 142]*	140 [139; 142]*	139,5 [135; 141]*	140,5 [137; 141,5]*
K плазмы, ммоль/л	4,0 [3,9; 5,0]*	4,2 [3,9; 4,5]*	4,5 [4,0; 5,0]*	5 [4; 5]*
Na в моче, ммоль/л	178 [166,3; 363,1]	170 [127; 281,2]	377,95** [169,8; 408,95]	178 [166,3; 258,85]
FE UA при поступлении, %	11 [10; 12]*	10 [8; 13]*	9 [8; 12]*	9 [8,5; 12,5]**
FE UA через 7 дней, %	14 [13; 15]*	15 [13; 15]*	15 [14; 16]*	14 [13,5; 15]*
Задержка жидкости, л	10 [5,7; 11]*	6,9 [5,7; 11]*	7,4 [4,95; 10]*	9,2 [5,85; 11]*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	69 [64; 76]*	35 [29; 43]**	36 [33,5; 51]**	75,5 [66; 78,5]*

* – $p > 0,05$ по сравнению с остальными когортами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с остальными когортами.

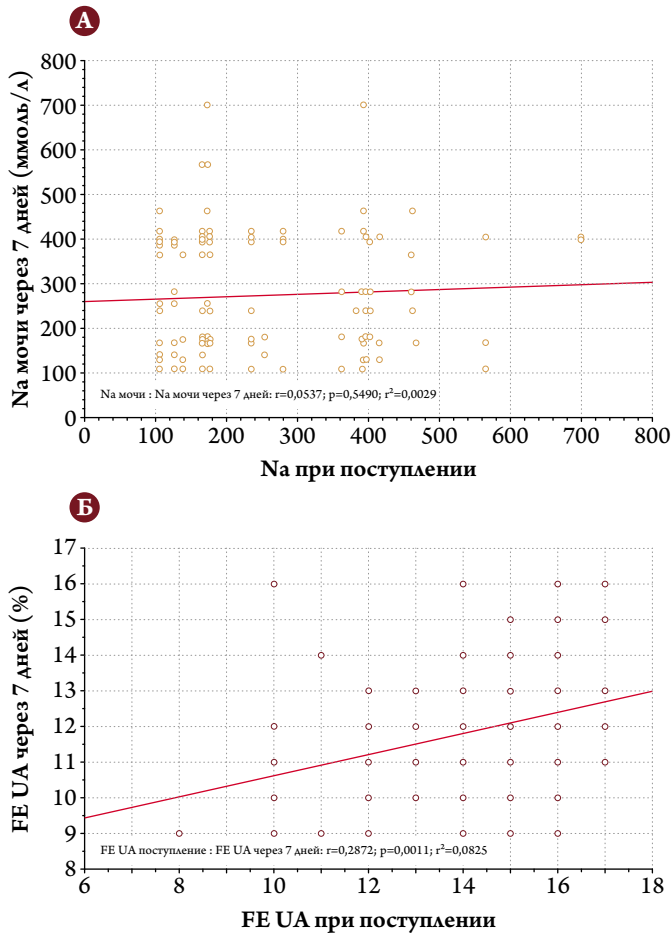


Рисунок 1. Экскреции натрия (А) и фракционная экскреция мочевой кислоты (Б) на 1-е и 7-е сутки лечения

кислоты за период 1–7 сутки лечения. На рисунке 1А показано, что экскреция натрия не претерпела существенных изменений в интервале времени от периода декомпенсации до стабилизации состояния больных (корреляции отсутствовали), а уровни FE UA при поступлении и спустя 7 дней (рис. 1Б) достоверно положительно коррелировали между собой ($r=0,28$; $p<0,05$). Анализ медиан значений натрийуреза при поступлении больных в стационар и через 7 суток выявил увеличение показателя от 178 ± 108 ммоль/л до 236 ± 126 ммоль/л, но статистически незначимое ($p=0,2$); при этом FE UA достоверно выросла в течение этого промежутка времени с $11\pm 1,8\%$ до $15\pm 1,9\%$ ($p<0,001$).

Корреляционный анализ выявил достоверную прямую связь между FE UA и уровнем свободной жидкости в организме больных, измеренным биоимпедансным методом ($r=0,59$; $p<0,05$), тогда как связь натрийуреза с уровнем свободной жидкости была обратной и недостоверной ($r=-0,014$; $p>0,05$). Отсутствие связи уровня натрийуреза и объема свободной жидкости справедливо только для группы пациентов с ХСН в стадии декомпенсации, получавших высокие дозы мочегонных. Эти данные не распространяются на людей, не получающих мочегонные препараты, у которых связь изучаемых параметров – обязательный компонент гомеостаза.

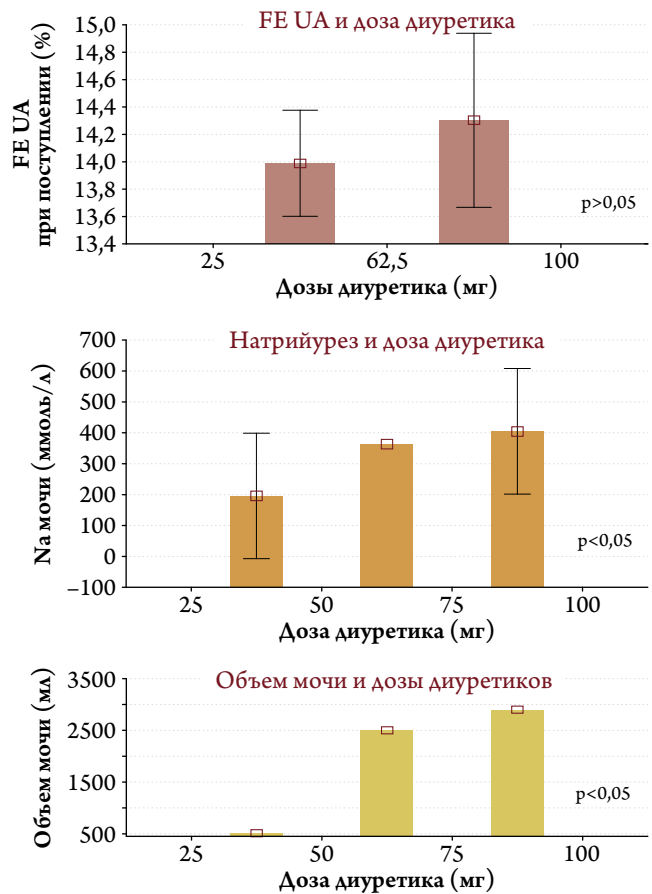


Рисунок 2. Анализ связи дозы фуросемида, объема мочи, величины натрийуреза и FE UA

Исходя из того, что объем свободной жидкости в организме детерминирован метаболизмом натрия, а экскреция мочевой кислоты рассматривается, как маркер реабсорбции натрия, в дальнейшем в качестве маркера изменения натрийуреза был использован уровень FE UA.

Связь уровня FE UA, натрийуреза, объема мочи и дозы мочегонных препаратов

На рисунке 2 представлен анализ связи дозы мочегонного препарата, объема мочи, натрийуреза и FE UA. Показана тесная зависимость анализируемых показателей с увеличением дозы диуретика. Статистически значимые различия были выявлены для уровня натрийуреза, равного 256 ± 141 ммоль/л, и объема мочи – 1698 ± 492 мл, $p<0,05$. Также был отмечен рост FE UA на $3\pm 0,3\%$, не достигший статистически значимых различий с исходными значениями, что позволяет сделать вывод об отсутствии значимого влияния диуретика на экскрецию мочевой кислоты.

Влияние динамики FE UA на частоту регоспитализаций и смертность

Натрийурез анализировался по изменению уровня FE UA в ответ на повышение дозы мочегонного. Смертность в этой группе составила 85%. Анализ суточного уровня натрийуреза показал, что его значения ниже 30 ммоль/л



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству.

Зилт®

клопидогрел
таблетки 75 мг

Сохраняя течение жизни

**Зилт® №84 –
всего 4 упаковки для годового курса
терапии после ОКС и ЧКВ. (1)**

Зарегистрированные показания (1)

Профилактика атеротромботических событий у больных:

- перенесших ишемический инсульт;
- перенесших инфаркт миокарда;
- имеющих установленное заболевание периферических артерий.

Предотвращение атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST, включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК);
- с подъемом сегмента ST, в комбинации с АСК.

Профилактика атеротромботических и тромбоемболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)

NEW!

1. Инструкция по применению препарата Зилт от 4.10.2013г.

Информация предоставлена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

123022, Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д.13.стр.43, 6 этаж. Тел.: (495) 981-1095, факс: (495) 981-1091,
e-mail: info@rkka.ru, www.krka.ru



Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 14, 28, 84 таблеток в упаковке.

Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи, один раз в сутки.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационное удостоверение:
ЛС-001229-04102013.

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

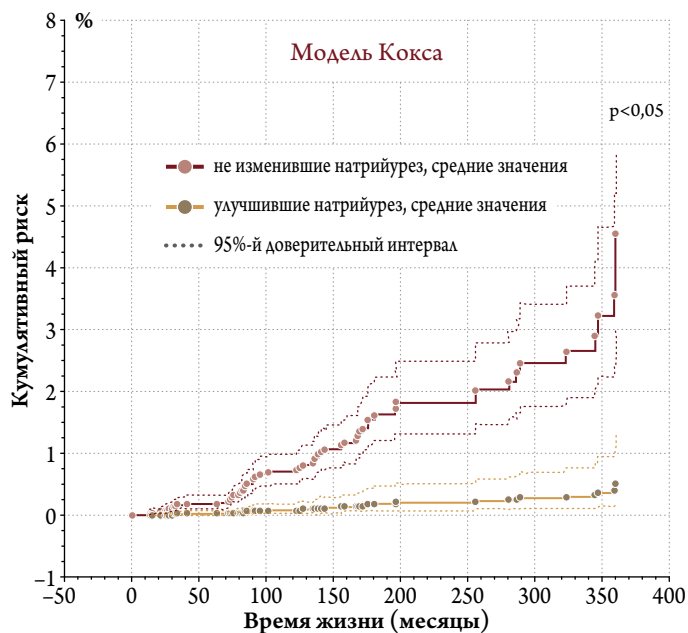


Рисунок 3. Влияние натрийуреза на риск смерти в когортах

(что соответствует уровню EF UA <12%), сохраняющиеся на фоне усиленной мочегонной терапии, свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе. Эта закономерность прослеживалась во всех изучаемых когортах. На рисунке 3 показано, что отсутствие динамики натрийуреза достоверно повышало риск смерти, начиная с 3-го месяца наблюдения.

Анализ возможной связи уровня EF UA и частоты регоспитализаций в первые 30 дней после выписки из стационара показал, что риск регоспитализаций пациентов с уровнем EF UA <12% (суточный натрийурез менее 30 ммоль/л) составлял 61% (OR=1,71 [95% 1,26; 2,33]). Тогда как у пациентов с уровнем EF UA >12% составил 32%. Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что факт отсутствия динамики натрийуреза, определенного по уровню прямого маркера натрийуреза – EF UA, является независимым маркером высокого риска регоспитализации.

Анализ средних значений натрийуреза и EF UA у умерших и выживших пациентов в различных когортах представлен в таблице 4. Как видно из данных таблицы, величина натрийуреза у умерших и выживших пациентов во всех когортах имеет существенный разброс, что затрудняет интерпретацию этих результатов. Напротив, уровень EF UA был меньше (меньше 12%) во всех когортах у умерших пациентов ($r=0,8$ $p<0,001$),

что позволяет считать этот маркер информативным и однозначно трактуемым у всех пациентов независимо от сопутствующей патологии, как ФР неблагоприятного исхода.

У 32% пациентов стартовая доза фуросемида титровалась на повышение для получения клинического эффекта и составила в среднем 42 ± 16 мг. В 68% случаев фуросемид эмпирически назначался в дозе, превышавшей дозу диуретика, принимаемого пациентом дома, составляя в среднем 60 ± 16 мг. Сравнительный анализ смертности показал, что смертность пациентов, получавших высокие дозы диуретика, была выше и составляла 16,7%.

Обсуждение

Фракционная экскреция различных веществ достаточно давно используется в диагностике различных состояний. Фракционная экскреция натрия, например, используется, как легкий и доступный способ диагностики острого почечного повреждения [16]. Главным недостатком исследования фракционной экскреции натрия является возможность получить ложные результаты при применении диуретиков с выраженным натрийуретическим действием. При этом отмена диуретиков у пациентов с декомпенсацией ХСН для диагностики натрийуретической функции почек невозможна. В связи с этим ведется поиск маркеров, не подверженных влиянию диуретической терапии, которые могли бы отразить натрийуретическую функцию почек. Еще в 1992 г. было предложено использовать в качестве альтернативного маркера фракционную экскрецию мочевины, на которую не влияют диуретики [17]. Применение этого маркера позволяет оценить функцию проксимальных канальцев почек на фоне приема диуретика. Чувствительность метода, по данным авторов, составляет около 90–96% при диагностике острого повреждения почек [18]. Но бóльшей специфичностью в отношении изменений натрийуреза обладала фракционная экскреция мочевой кислоты – 1,0 с чувствительностью 0,86 [12].

В ряде работ доказано, что у пациентов с ХСН величина натрийуреза имеет собственное прогностическое значение. Известно, что в физиологических условиях количество выделенного натрия должно быть равно количеству потребленного [19], однако у пациентов с ХСН нарушаются процессы реабсорбции натрия, что приводит к отекам и одышке. Как известно, реабсорбция натрия осуществляется в ТИТ почек, которая особенно подвержена

Таблица 4. Динамика натрийуреза и EFUA у умерших и выживших пациентов в интервале 1–7-й день лечения

Показатель	КОГОРТА 1 Пневмония + ХСН	КОГОРТА 2 ХБП + ХСН	КОГОРТА 3 Цирроз + ХСН	КОГОРТА 4 ХБП + Пневмония + ХСН
Δ Натрийуреза, ммоль/л (умершие)	249±105	295,4±140	318±138	250±100
Δ Натрийуреза, ммоль/л (выжившие)	258± 132	273±149	0	274±150
Δ FE UA, % (выжившие)	13±1,8	13,2±1,67	13,1±1,9	13,6±1,7
Δ FE UA, % (умершие)	10,6±1,2	10,3±0,7	0	10,3±0,8

влиянию системной гипоксии, характерной для больных ХСН. Избыточная ретенция натрия приводит к задержке жидкости и усугублению симптомов ХСН, способствуя тем самым частой регоспитализации этой группы пациентов [20]. Таким образом, мониторинг натрийуреза был бы полезен для оценки эффективности проводимой терапии для коррекции декомпенсации кровообращения, однако оценить истинный натрийурез не представляется возможным из-за влияния на него диуретиков.

В выполненном нами исследовании показано, что мониторинг уровня натрийуреза при поступлении больного с декомпенсацией кровообращения в стационар и через 7 дней диуретической терапии не установило прогностических закономерностей в отличие от динамики EF UA. Рост EF UA свидетельствовал об успехе проводимой мочегонной терапии, сопровождался увеличением объема мочи и снижением уровня свободной жидкости в организме больных. Реабсорбция натрия связана с реабсорбцией уратов в проксимальных канальцах, следовательно, можно предположить, что пациенты, у которых EF UA не изменилась, сохраняют повышенную реабсорбцию натрия как в ходе мочегонной терапии, так и при её отмене

или снижении дозы мочегонного препарата, что, безусловно, способствует быстрому развитию декомпенсации ХСН.

На сегодняшний день в доступных для нас литературных источниках мы обнаружили только одно исследование, проведенное M Saeed [21], в котором изучалась прогностическая роль таких маркеров, как EF UA и отношение уровня мочевины к уровню креатинина у пациентов с ХСН. В исследовании не была установлена связь уровня экскреции FE UA и смертности пациентов с СН. Такой результат мы объясняем тем, что уровень EF UA определяли не в динамике, а однократно. Разовое измерение уровня EF UA не может рассматриваться, как информативный скрининговый метод. Клинически и прогностически значима только динамика EF UA в ответ на мочегонную терапию. Полученные нами данные позволяют считать, что рост EF UA – прогностически благоприятный параметр: чем выше уровень EF UA, тем ниже риск развития летального исхода и регоспитализаций (32%). В ходе исследования гипонатриемия развилась у 9 пациентов (уровень натрия ≤ 135 мкэкв/л). Интересно отметить, что у этих пациентов рост уровня EF UA превышал 19%, что позволяет высказаться об уровне EF UA, как о предикторе развития гипонатриемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003 Nov 19;290 (19):2581–7.
- O'Connor CM, Miller AB, Blair JE et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*. 2010 May;159 (5):841–9.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15 (7):808–17.
- Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Эпидемиология артериальной гипертензии: ее взаимосвязь с поражением почек и феноменом соль-чувствительности. *Клиническая нефрология*. 2013;2:67–72.
- Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Взаимосвязь между натрийурезом, показателями центральной гемодинамики и плазменной концентрацией ангиотензина II. *Клиническая нефрология*. 2013;6:24–8.
- Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Оценка влияния петлевых диуретиков с разными периодами полувыведения на ретенцию натрия. *Клиническая нефрология*. 2013;5:8–12.
- Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;17 (1):17–25.
- Müller GA, Rodemann HP. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidneys with histologically proven interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis*. 1991 Jun;17 (6):680–3.
- Mattana J, Singhal PC. Applied pressure modulates mesangial cell proliferation and matrix synthesis. *Am J Hypertens*. 1995 Nov;8 (11):1112–20.
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17 (4):471–503.
- Beck LH. Nypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med*. 1979 Sep 6;301 (10):528–30.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Apr;29 (Suppl 2):i1–i39.
- Imbriano LJ, Ilamathi E, Ali NM et al. Normal fractional urate excretion identifies hyponatremic patients with reset osmostat. *J Nephrol*. 2012 Sep;25 (5):833–8.
- Fenske W, Stork S, Koschker AC et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93 (8):2991–7.
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. *Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная недостаточность*. 2014;15 (1):23–32.
- Pépin M-N, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic Performance of Fractional Excretion of Urea and Fractional Excretion of Sodium in the Evaluations of Patients With Acute Kidney Injury With or Without Diuretic Treatment. *Am J Kid Dis*. 2007 Oct;50 (4):566–73.
- Kaplan AA, Kohn OF. Fractional excretion of urea as a guide to renal dysfunction. *Am J Nephrol*. 1992;12 (1-2):49–54.
- Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int*. 2002 Dec;62 (6):2223–9.
- Физиология человека. В 3-х томах. Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. Пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005; Т.3 – с.788–798.
- Quiroz Y, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. The role of T cells in the pathogenesis of primary hypertension published online ahead of print. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27 (Suppl 4):2–5.
- Saeed M, Lim V, Malik A et al. Serial Measures of the Fractional Excretion of Urea (FE_{Urea}), Fractional Excretion of Sodium (FE_{Na}) and the Urea/Creatinine Ratio (UCr) for Predicting Changes in Renal Function in Ambulatory Heart Failure Patients. *Canadian J Cardiol*. 2012;28 (5):279.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 17/07/2014