

© Б.Г.Лукичев, В.В.Стрелко, А.А.Мосикян, В.А.Трихлеб, 2014
УДК 616.61-036.92-08.246.2

Б.Г. Лукичев¹, В.В. Стрелко², А.А. Мосикян¹, В.А. Трихлеб²

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия; ²Институт сорбции и проблем эндоэкологии НАН Украины

B.G. Lukichev¹, V.V. Strelko², A.A. Mosikyan¹, V.A. Trikhleb²

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM ABOUT THE USE OF ENTEROSORPTION IN CKD

¹Department of propaedeutics of internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russian Federation; ²Institute for Sorption and Problems of Endoecology, Department of Chemistry, The National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

РЕФЕРАТ

Обсуждаются современные представления об эффективности применения перорального приема сорбентов при лечении хронической болезни почек (ХБП). Проводится сопоставление угля «AST-120» (Япония) с отечественными углями «СКН» и Carbon. Обобщаются данные об эффективности приема углеродных сорбентов для продления диализного периода и уменьшения уремической интоксикации.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, углеродные сорбенты.

ABSTRACT

The modern practice the effectiveness of applying oral sorbents as a treatment of CKD is discussed. Carbo «AST-120» (Japan) is compared with carbo activatus «SCN» and «Carbon» (Russia). The summary of the effectiveness data on taking oral sorbents to extend a before dialysis period and reducing uremic intoxication is provided.

Key words: chronic kidney disease, carbon sorbents.

Интерес к использованию метода энтеросорбции в лечебном процессе в РФ и странах СНГ в последние десятилетия в целом практически угас вследствие отсутствия эффективных и, в то же время, коммерчески доступных энтеросорбентов. Между тем, энтеросорбция, как метод элиминации, прежде всего, уремиических токсинов при хронической болезни почек (ХБП) весьма активно развивается в таких странах, как Япония, Южная Корея, США. Используется в основном сферически гранулированный уголь «AST-120», аналог ранее применявшегося в СССР угля «СКН», впервые успешно использованного нами с целью коррекции ХБП в начале 80-х годов прошлого века [1–3].

В качестве иллюстрации эффективности угля «AST-120» можно привести несколько примеров. Так, S. Natakeyama, H. Yamamoto, A. Okamoto и соавт. [4] приводят данные о замедлении темпов прогрессирования ХБП при применении углеродного сорбента «AST-120» у 560 больных. В работе T. Sanaka, T. Akizawa, K. Koide и соавт. [5] обобща-

ется положительный эффект применения данного сорбента у 843 пациентов.

Следует отметить, что во всех зарубежных литературных источниках, касающихся применения энтеросорбции для лечения ХБП, описывается единственный используемый сорбент – «AST-120». Первые работы по применению сферического углеродного сорбента «AST-120» за рубежом датированы 80–90-ми годами прошлого века, т.е. периодом широкого изучения применения энтеросорбции при ХБП в СССР и РФ [1–3, 6]. Тем не менее, ни в одной доступной нам зарубежной публикации ссылок на отечественные работы не содержится. В ряде публикаций углеродный сорбент «AST-120» именуется как «Kremezin».

Мы специально провели сравнительное исследование физико-химических свойств энтеросорбентов «Kremezin» (уголь «AST-120»)¹, «СКН», разработанного в конце 70-х годов прошлого века (В.Г. Николаев, В.В. Стрелко) и «Carbon», разработанного в настоящее время в ИСПЭ НАН Украины на базе коммерческого кокосового активированного угля.

Лукичев Б.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, кафедра пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812) 234-01-65.

¹ Для исследований энтеросорбент «Kremezin» («AST-120») был приобретён в одной из аптек города Токио. Этот препарат выпускается в упаковках массой 2 г (рис. 1) по цене около 1,2 американских доллара за 1 г.



Рис. 1. Внешний вид упаковки углеродного энтеросорбента «Kremezin» (уголь «AST-120»).

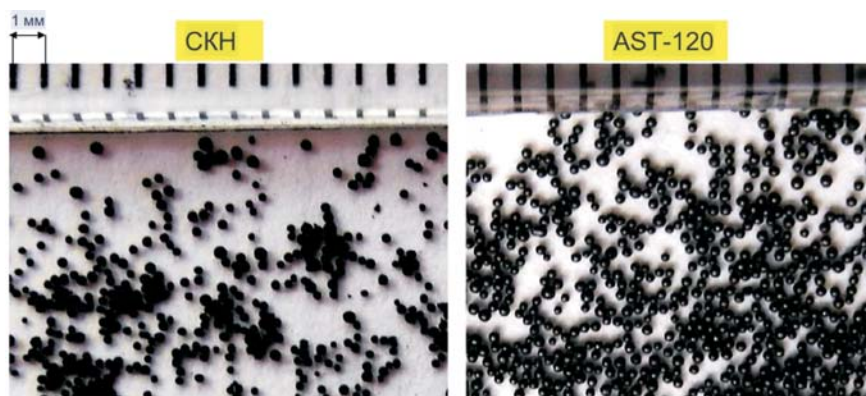


Рис. 2. Микрофотографии углеродного энтеросорбента «СКН» и «Kremezin» (уголь «AST-120»).

На рис. 2 представлены фото обоих сферических энтеросорбентов, а в табл. 1 представлены данные по сорбционной способности трех энтеросорбентов по отношению к веществам-маркерам (креатинин, индол, триптофан, метиленовый синий и витамин B_{12}).

Анализируя данные таблицы, можно сделать вывод, что по ряду параметров «СКН» и «Carbon» превосходят энтеросорбент «Kremezin». Чтобы установить связь между пористой структурой энтеросорбентов и их сорбционными свойствами, для всех образцов были измерены изотермы адсорбции-десорбции азота при температуре 77 K с помощью анализатора поверхности QUANTACHROME NOVA 2200e. Показанные на рис. 3 изотермы адсорбции-десорбции азота существенно отличаются друг от друга не только по форме, но и по объему поглощенного азота.

Резкое увеличение поглощения азота при низких относительных давлениях и присутствие на

изотерме петли гистерезиса в области средних и высоких давлений дают основание предполагать, что структура углеродных энтеросорбентов «СКН» и «Carbon» состоит из микро- и мезопор. В углях с мелкими порами петли гистерезиса крайне узки или вообще отсутствуют. Основываясь на рис. 3, мы также можем с уверенностью говорить о микропористой структуре энтеросорбента «Kremezin». Подтверждением этому служит рис. 4, на котором приведены дифференциальные кривые распределения объема пор по радиусам в энтеросорбентах «СКН», «Carbon» и «Kremezin», полученные математической обработкой данных, взятых из адсорбционной (нижней) ветви изотермы.

Как видно из рис. 4, пористая структура углеродных энтеросорбентов «СКН» и «Carbon» сформирована из микро- и мезопор, а «Kremezin» — только из микропор. Значения сорбционной емкости для веществ-маркеров с низкой молекулярной массой (креатинин, индол и триптофан), полученные для

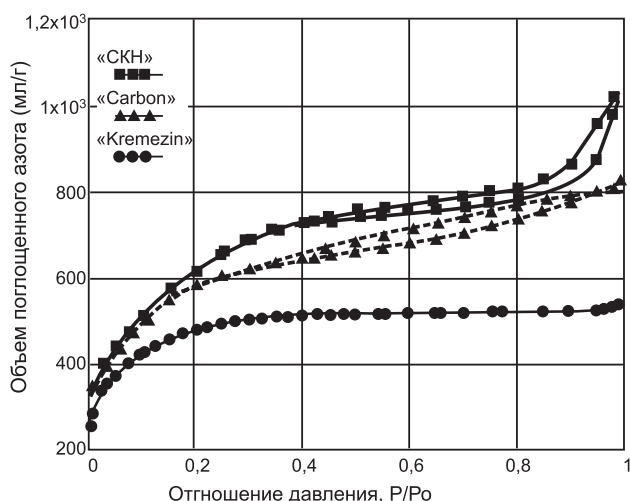


Рис. 3. Изотермы адсорбции-десорбции азота при 77K, полученные на углеродных энтеросорбентах «СКН», «Carbon» и «Kremezin».

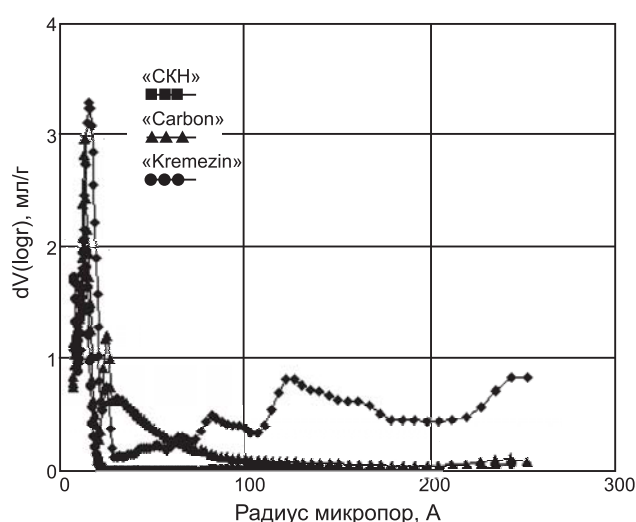


Рис. 4. Распределение пор по радиусам в энтеросорбентах «СКН», «Carbon» и «Kremezin».

Таблица 1

**Оценка сорбционных свойств медицинских углеродных энтеросорбентов
по веществам-маркерам**

Образец	Метод БЭТ			Адсорбция, мг/г				
	S, м ² /г	V, см ³ /г	r, нм	Креатинин	Индол	Триптофан	Метиленовый синий	Витамин В ₁₂
«СКН»	2231	1,587	1,422	64,5	123,9	111,6	352	102
«Kremezin»	1745	0,802	0,960	96,0	123,2	111,6	222	8,7
«Carbon»	2117	1,266	1,197	98,4	122,2	98,9	368	81,9

трех углеродных энтеросорбентов (см. табл. 1), близки по величине, что объясняется близостью радиусов, содержащихся в них микропор, и их количеством.

Количество веществ-маркеров, сорбированных одним энтеросорбентом, заметно уменьшается с увеличением молекулярной массы. Это иллюстрирует рис. 5 на примере сорбции индола (1) и триптофана (2) на активном угле «Carbon» при pH 8,5 из физраствора.

Существенным преимуществом «СКН» перед японским аналогом и другими углеродными сорбентами, не содержащими гетероатом азота, является то, что он обладает существенно большей каталитической активностью (подобной каталазной) в реакциях разложения перекисей, что демонстрирует рис. 6 на примере модельных реакций каталитического разложения перекиси водорода и органических перекисей.

На рис. 6а приведена зависимость каталитического разложения H₂O₂ на угле, полученном из фенолоформальдегидной смолы (1), содержащем 2,5% азота, на «СКН» с таким же содержанием азота (3) и на «СКН», окисленном азотной кислотой (2). Константа скорости разложения H₂O₂ на «СКН» (2,5% N) зависит от содержания О-гетероатомов «фуранового» и «пиронового» типа в матрице (см. рис. 6б).

Впервые воздействие «AST-120» на уровень уремических токсинов было исследовано еще в 1991 г., когда Т. Niwa, Т. Yazawa, М. Ise [7] в опытах на нефрэктомизированных крысах показали, что у крыс, получавших внутрь сорбент «AST-120», концентрация индоксил-сульфата значительно ниже, чем у контрольной группы. Авторы высказали предположение о том, что «AST-120» адсорбирует в процессе прохождения через ЖКТ предшественник индоксил-сульфата – индол. В последующей публикации Т. Niwa, Т. Miyazaki, Н. Hashimoto и соавт. [8], используя прежнюю модель и гипотезу о том, что данный сорбент, введенный внутрь ЖКТ, подавляет эндогенный синтез индоксил-сульфата за счёт сорбции его предшественника индола, подтвердили снижение сывороточной концентрации индоксил-сульфата и его экскреции с мочой. Следует отметить, что именно в этот период времени

возросло внимание к роли белково-связанных уремических токсинов (УТ), особенно индоксил-сульфата и крезил-сульфата, которые плохо удаляются из организма при гемодиализе [7, 8].

В 1996 г. Т. Niwa, Т. Miyazaki, S. Tsukushi и соавт. [9] путём определения содержания индоксил-β-D-глюкуронида подтвердили гипотезу о том, что путём сорбции индола в толстой кишке возможно снижение уровня индоксил-сульфата в сыворотке крови при уремии. «AST-120» снижает также концентрацию индоксил-β-D-глюкуронида в крови.

В публикации N. Kobayashi, A. Maeda, S. Horikoshi и соавт. [10] описаны результаты исследования возможности применения «AST-120» с целью уменьшения секреции с мочой альбумина и снижения уровня сывороточного индоксил-сульфата и креатинина.

Исследование было проведено на крысах, подвергнутых субтотальной нефрэктомии (удалению 3/4 почек). Авторами установлено, что применение углеродного сорбента повысило у уремических крыс клиренс креатинина, а уровни индоксил-сульфата и креатинина сыворотки оказались ниже, чем у животных, не получавших сорбент. Уровень гломерулярного склероза и тубулоинтерстициального фиброза у «AST-крыс» был значительно ниже, чем у группы контроля.

Изучение возможности продления додиализного периода у пациентов с ХБП путём приёма «AST-

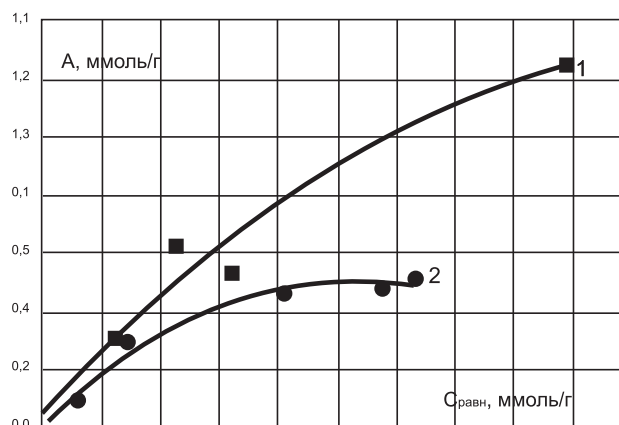


Рис. 5. Изотермы сорбции индола (1) и триптофана (2) на активном угле «Carbon» при pH 8,5 из физраствора.

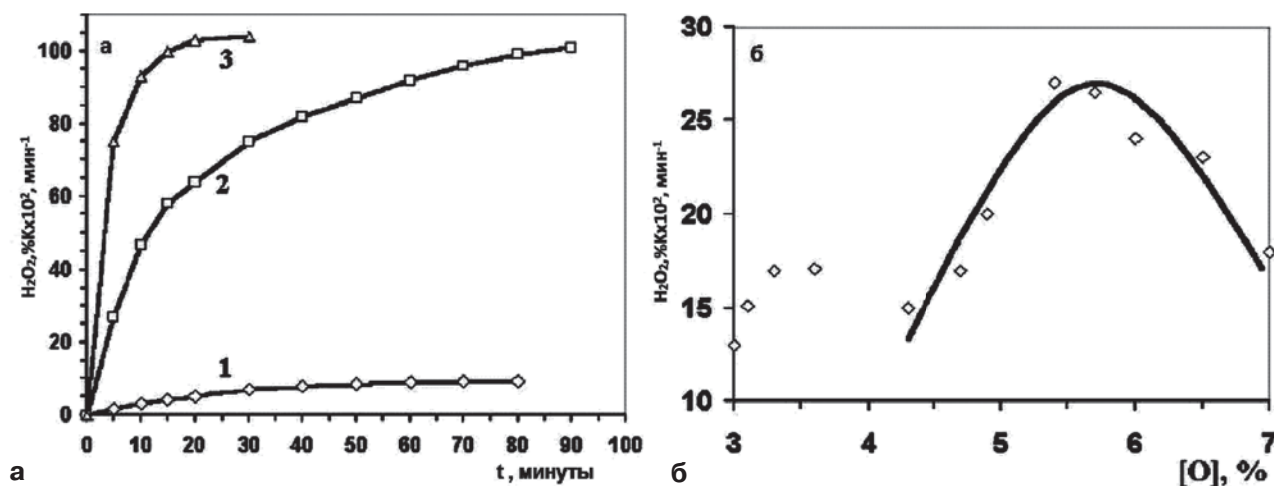


Рис. 6. Каталитическая активность активированных углей в реакции разложение H_2O_2 .

120» было предпринято в 1988 году Т. Sanaka, N. Sugino, S. Teraoka, K. Ota [11]. Поскольку в то время исследование индоксил-сульфата в качестве основного маркера эффективности применения сорбентов при ХБП ещё не началось, были исследованы рутинные значения креатинина и мочевины в сыворотке крови. Поскольку приём «AST-120» существенно не повлиял на концентрацию в крови данных показателей и не было выявлено существенной разницы в длительности преддиализного периода у пациентов, получающих «AST-120», с таковой в группе сравнения, то выводы об эффективности применения угля оказались осторожными.

К. Koide, M. Sano, F. Takeda и соавт. [12] изучали влияние приёма «AST-120» на прогрессирование ХБП у пациентов, получающих консервативную терапию, и пришли к выводу о том, что «AST-120» эффективно снижает скорость развития ХБП.

С целью определения способности «AST-120» замедлять прогрессирование ХБП у пациентов, не получающих лечение программным гемодиализом, Т. Niwa, Т. Nomura, S. Sugiyama и соавт. [13] осуществили приём внутрь 6 г в день «AST-120» у 25 пациентов с ХБП в течение 6 мес. Применение «AST-120» значимо снижало уровень индоксил-сульфата в сыворотке крови и уменьшало его экскрецию с мочой и улучшало динамику показателя $1/Scr$ в зависимости от длительности сорбционной терапии у пациентов с ХБП. Изменения $1/Scr$ имели значимую обратную корреляцию с изменением уровня индоксил-сульфата в моче.

Аналогичные данные об улучшении динамики $1/Scr$ на фоне применения «AST-120» были получены также в результате 2-летних наблюдений за 48 пациентами с ХБП (средний уровень креатинина крови 4,3 мг/л) N. Takahashi, T. Kawaguchi, T. Suzuki [14]. Авторы установили, что на фоне приёма

«AST-120» додиализный период увеличился с $16,3 \pm 16,3$ мес до $29,8 \pm 24,1$ мес. При этом, наилучших результатов в плане увеличения додиализного периода удавалось добиться у пациентов с более низким систолическим АД.

Т. Sanaka, Т. Akizawa, К. Koide и соавт. [5] назначали «AST-120» 843 пациентам, у которых уровень креатинина сыворотки за предшествующие 5,2 мес повысился с 3,8 до 4,8 мг/дл; при этом, диета и антигипертензивная терапия оставались прежними. Авторы искусственно разделили пациентов по темпам прогрессирования азотемии: так, в 1-ю группу были включены 290 пациентов, у которых уровень креатинина за время применения «AST-120» уменьшился, во 2-ю группу вошли 428 пациентов, у которых уровень креатинина повысился не более чем на 1,5 мг/дл, и в 3-ю группу – 124 пациента с увеличением данного показателя более чем на 1,5 мг/дл. В ходе исследования из числа пациентов 1-й группы никто не нуждался в начале гемодиализа, во 2-й группе гемодиализ был начат у 12% больных, в 3-й группе – у 40%.

Особого внимания заслуживают утверждения авторов о том, что приём «AST-120» вызывал обратное развитие ХБП у 29% пациентов, у которых не имелось гипопроteinемии, гиперхолестеринемии, анемии и артериальной гипертензии. Сделан весьма спорный, на наш взгляд, вывод о том, что «AST-120» замедляет или прекращает прогрессирование гломерулонефрита.

В последующей публикации [15] авторы исследовали по аналогичной методике результаты применения «AST-120» у 276 пациентов с диабетической нефропатией и подтвердили выводы предыдущего исследования. Отличием от предшествующих выводов является утверждение авторов о том, что гипопроteinемия, гиперлипидемия,

анемия и артериальная гипертензия у пациентов с ХБП при диабетической нефропатии не влияют на результаты лечения «AST-120».

T. Shoji, A. Wada, K. Inoue и соавт. [16] провели проспективное рандомизированное исследование влияния «AST-120» у 43 пациентов с умеренным снижением функции почек (СКФ 20–70 мл/мин). Установлено, что при использовании адсорбента прогрессирование снижения СКФ достоверно замедлялось.

G. Schulman, R. Agarwal, M. Acharya и соавт. [17] на основании многоцентрового, двойного слепого, плацебоконтролируемого, дозозависимого исследования пришли к выводу о том, что «AST-120» пролонгирует время до начала гемодиализа, уменьшая выраженность уремических симптомов у пациентов с ХБП. При этом в течение 12-недельного исследования «AST-120» не повлиял на сывороточный уровень или мочевого клиренс креатинина, однако было отмечено, что «AST-120» дозозависимо снижает концентрацию в крови индоксил-сульфата. Значимые улучшения самочувствия пациентов также были дозозависимы. Оптимальной дозой сорбента для популяции в США авторы считают прием по 3 г «AST-120» 3 раза в день.

H. Ueda, N. Shibahara, S. Takagi и соавт. [18] представили данные ретроспективного анализа применения «AST-120» в преддиализном периоде у 193 пациентов с ХБП. Когда лечение «AST-120» начиналось при концентрации креатинина сывотки ниже 3 мг/дл, додиализный период был больше 24 мес в группе пациентов, получавших «AST-120» (в сравнении с 16,2 мес в группе контроля). Для всех категорий пациентов число лиц, у которых додиализный период превышал 2 года, было выше у получавших «AST-120». Таким образом, «AST-120» позволяет отсрочить начало заместительной почечной терапии у больных с ХБП.

Эта же группа авторов [19] в последующей публикации делает вывод о том, что применение «AST-120» у пациентов с ХБП способствует замедлению снижения функции почек благодаря снижению сывороточного уровня нефротоксических субстанций. Подтверждаются данные об увеличении длительности преддиализного периода на фоне применения «AST-120». Новым фактом является попытка авторов ретроспективно проанализировать влияние приёма «AST-120» во время додиализного периода на выживаемость больных после начала программного гемодиализа. Оказалось, что 5-летний срок выживаемости был значительно выше в «AST-группе»: 72,6% больных и 52,6%

больных в группе контроля соответственно. Риск смерти был выше в контрольной группе, однако не было значимой разницы между причинами смерти пациентов. Не установлено наличие связи между приемом «AST-120» и смертностью пациентов, вызванной такими сердечно-сосудистыми событиями, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт. Трудно объяснить и понять вывод авторов о том, каким образом «AST-120», назначаемый пациентам до начала заместительной почечной терапии, улучшает прогноз течения ХБП у пациентов после ее начала.

Работы последних лет также свидетельствуют о возможности увеличить длительность преддиализного периода у пациентов с ХБП на фоне применения «AST-120». В частности, S. Hatakeyama, H. Yamamoto, A. Okamoto и соавт. [4] исследовали сроки начала программного гемодиализа у 560 пациентов с ХБП, получавших и не получавших «AST-120». Оказалось, что приём сорбента ассоциировался с более длительным додиализным периодом и замедлял скорость прогрессирования ХБП, но не влиял на выживаемость.

«AST-120» способствовал уменьшению выраженности склероза клубочков и фиброза интерстиция в различных экспериментальных моделях ХБП у крыс по данным I. Aoyama, T. Miyazaki, T. Niwa [20]. Объяснением данному факту является то обстоятельство, что на фоне приема «AST-120» снижался уровень индоксил-сульфата в сывотке крови и моче, видимо в связи с адсорбцией его «предшественника» – индола – в ЖКТ. Соответственно вышеупомянутой теории «белковых метаболитов», эндогенные белковые метаболиты (в частности индоксил-сульфат) у крыс с уремией стимулируют экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF- β), тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP)-1 и про-альфа-1 коллагена в почках, имеющих прямое отношение к обсуждаемым морфологическим изменениям почечной паренхимы.

В более поздних публикациях эта группа авторов (I. Aoyama, A. Enomoto, T. Niwa [21]) подтверждали свою теорию путём исследования альтерации профиля генов (ДНК-методом) у уремических крыс.

Другим доказательством своей теории T. Miyazaki, I. Aoyama, M. Ise и соавт. [22] считают результаты иммуногистохимического исследования ткани почек у уремических крыс, результаты которого свидетельствовали о том, что индоксил-сульфат локализуется в эпителии проксимальных канальцев, и «AST-120» значительно снижал в них его содержание. «AST-120» способствовал уменьше-

нию выраженности интерстициального фиброза, повреждению канальцев и гломерулярного склероза, а также экспрессии генов TGF- β , TIMP-1 и проальфа1-коллагена в почках. Сделан вывод о том, что «AST-120» замедляет прогрессирование ХБП путём ликвидации накопления индоксил-сульфата в эпителии проксимальных канальцев.

К. Okada, К. Matsumoto, S. Takahashi [23] на модели крыс с диабетической нефропатией показали, что у животных, получавших «AST-120», степень альбуминурии была значимо ниже, чем в контрольной группе. Морфологическое исследование показало, что *planar area* клубочков была значимо ниже у группы, получавшей «AST-120», по сравнению с группой контроля, а наименьший диаметр проксимального канальца был ниже в «AST-группе», чем в группе контроля. На базальной мембране клубочков «AST-группы» также сохранилось больше анионных сайтов, чем у группы контроля.

Таким образом, прием «AST-120» способствовал снижению альбуминурии, предотвращая уменьшение количества анионных сайтов на базальной мембране клубочка у крыс с диабетической нефропатией. Также «AST-120» ассоциировался с меньшей выраженностью гипертрофии клубочков и канальцев.

В другой работе цитируемых авторов К. Okada, К. Matsumoto, S. Takahashi [24] исследуется взаимосвязь между уремическими токсинами и тубуло-интерстициальными изменениями у крыс с разным объёмом нефрэктомии (2/3 и 4/5). Было показано, что применение «AST-120» минимизирует появление гипертрофии проксимальных канальцев и интерстициального фиброза, а также предотвращает возникновение протеинурии и снижение функции почек. Авторы также считают, что уремические токсины, которые могут быть элиминированы посредством адсорбции «AST-120», провоцируют гипертрофию проксимальных канальцев и интерстициальный фиброз у крыс с нефрэктомией.

N. Nakagawa, N. Hasebe, K. Sumitomo и соавт. [25] на крысах с экспериментальной уремией показали, что «AST-120» значимо и заметно снижал повышенный уровень уремических токсинов и оксидативного стресса, так же как и уменьшал морфологические изменения в почках (гломерулярный склероз, интерстициальный фиброз и содержание 8-QHdG в канальцах). Таким образом, в качестве одного из возможных механизмов замедления прогрессирования ХБП, может считаться снижение активности оксидативный стресса, вызываемого уремическими токсинами.

Н. Fujii, F. Nishijima, S. Goto и соавт. [26] исследовали связь между оксидативным стрессом и

повреждением миокарда при ХБП у уремических крыс и возможность предотвратить этот процесс с помощью «AST-120». Спустя 34 нед после начала наблюдения, несмотря на близкие по значению цифры АД и показатели почечной функции, сывороточная концентрация индоксил-сульфата и экскреция с мочой 8-гидроксидеогуанозина, акролеина и индоксил-сульфата были значимо ниже в группе, где применялся «AST-120», чем в группе контроля. Иммуногистохимическое исследование показало, что количество 8-гидроксидеогуанозин- и акролеин-положительных кардиомиоцитов и уровни миокардиального и периваскулярного фиброза были ниже при приеме «AST-120». Уровень миокардиального и периваскулярного фиброза значимо коррелировал с количеством 8-гидроксидеогуанозин- и акролеин-положительных клеток. Оксидативный стресс играет важную роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда при ХБП. «AST-120» может подавлять оксидативный стресс и благодаря этому уменьшать выраженность изменений в миокарде при ХБП.

К. Shimoishi, M. Anraku, K. Kitamura и соавт. [27] изучали эффект «AST-120» на оксидативный стресс при ХБП, потенциальную роль индоксил-сульфата в провокации формирования активных форм кислорода в сосудистой системе *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что отношение окисленного альбумина к неокисленному *in vivo* коррелирует с сывороточным уровнем индоксил-сульфата, что наблюдалось как в культуре клеток, так и у крыс. При этом индоксил-сульфат обладал прямым дозозависимым и экспозиционно-зависимым эффектом на продукцию активных форм в культуре клеток. Таким образом, «AST-120» может замедлять развитие оксидативного стресса в сосудистой стенке и таким образом замедлять развитие ХБП за счет снижения концентрации индоксил-сульфата в крови. К аналогичным выводам пришли К. Taki и Т. Niwa [28].

Неоднозначные результаты были получены разными группами исследователей при изучении эффекта от комбинации «AST-120» с малобелковой диетой и приёмом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Т. Niwa, S. Tsukushi, М. Ise и соавт. [29] назначали «AST-120» уремическим крысам и пациентам с ХБП, не получающим заместительную почечную терапию. Авторы пришли к выводу о том, что и низкобелковая диета, и приём «AST-120» значимо снижают уровень индоксил-сульфата в сыворотке крови и моче и у уремических крыс, и у пациентов с ХБП, не получающих лечение программным гемодиализом.

Параллельно с группой T. Niwa, A. Owada, M. Nakao, J. Koike и соавт. [30] наблюдали 26 больных с ХБП (13 пациентов получали малобелковую диету, 13 пациентов получали малобелковую диету в сочетании с «AST-120»). О прогрессировании ХБП судили по динамике величины коэффициенты $1/Cr$ и мочевого клиренса креатинина. Уремические токсины, индоксил-сульфат в сыворотке крови и моче, peak 2a и гуанидиновые субстанции измерялись с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Сравнения производились между исходными показателями от 6 до 12 мес и показателями периода лечения («AST-120» и контрольной группы) в течение 12–24 мес. Изменения $1/Cr$ и мочевого клиренс креатинина более благоприятно изменялись в группе «AST-120» по сравнению с контролем. Уровень индоксил-сульфата в крови и моче значимо снизился в группе «AST-120», тогда как ни peak 2a, ни гуанидиновые субстанции существенно не менялись. Таким образом, применение «AST-120» совместно с низкобелковой диетой давало лучшие результаты в замедлении прогрессирования ХБП благодаря подавлению аккумуляции индоксил-сульфата.

E. Imai, M. Takenaka, Y. Isaka и соавт. [31] в опытах на уремических крысах показали, что назначение «AST-120» в дополнение к ингибиторам АПФ и малобелковой диете снижает темпы развития ХБП, но не влияет на выживаемость.

K. Okada, E. Okawa, H. Shibahara и соавт. [32] пришли к выводу о том, что комбинация «AST-120» и ингибиторов АПФ может замедлить прогрессирование ХБП у крыс за счет уменьшения выраженности развития гломерулярного склероза и интерстициального фиброза.

Наиболее крупным по числу обследованных пациентов является исследование T. Sanaka, K. Fujimoto, J. Niwayama и соавт. [33], включающее результаты наблюдения за 722 больными с гломерулонефритом и 162 больными с диабетической нефропатией, получавших «AST-120» и малобелковую диету с различным содержанием белка. Об эффективности лечения судили по динамике коэффициента $1/Cr$. Было показано, что применение «AST-120» в сочетании с умеренным снижением количества белка в диете дает результаты, сравнимые с эффектом малобелковой диеты в плане замедления прогрессирования ХБП.

N. Yorioka, K. Kiribayashi, T. Naito и соавт. [34] наблюдали за 28 пациентами, которых рандомизировали на 2 группы: в течение 12 мес 13 пациентов получали малобелковую диету и ингибиторы АПФ, а 15 больных – дополнительно 6 г «AST-120» в

день. У всех пациентов, не получавших «AST-120», было отмечено ухудшение функции почек. Авторы пришли к выводу о том, что добавление «AST-120» к малобелковой диете и блокаторам РАС может замедлить прогрессирование ХБП, особенно у пациентов с ранним или быстрым развитием заболевания.

Описана попытка оценить экономическую значимость данного фармацевтического продукта при лечении пациентов с ХБП. H.Y. Kang, W. Cho, S. Lee и соавт. [35] осуществили фармакоэкономическое исследование экономии средств, которое обеспечивает прием «AST-120» благодаря более позднему началу заместительной почечной терапии. Расчёты были произведены на каждого человека для случаев немедленного начала диализа и откладывания его начала. Также была рассчитана средняя ожидаемая сумма экономии на пациента с ХБП в случае, если применение «AST-120» откладывает начало диализа на 1 год или на 4 года соответственно. Лечение ХБП с помощью «AST-120» было признано экономически выгодным.

Заклячая описание применения сорбента «AST-120» у больных с ХБП, следует отметить, что интерес к применению энтеросорбции при ХБП у международного нефрологического сообщества сохраняется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шостка Г.Д., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. и др. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности. Тер. архив – 1984 - №7 – с.58-63 [Shostka G.D., Riabov S.I., Lukichev B.G. i dr. Peroral'ny'e sorbenty' v terapii khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Ter.arhiv – 1984 - №7 – s.58-63]
2. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г. и др. Энтеросорбция при экспериментальной острой почечной недостаточности. Урология и нефрология. – 1990 - №6. – с.44-49 [Riabov S.I., Tsiura V.I., Lukichev B.G. i dr. E'nterosorbtsiia pri e'ksperimental'noi' ostroi' pochechnoi' nedostatochnosti. Urologiia i nefrologiia. – 1990 - №6. – s.44-49]
3. Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Стрелко В.В. и др. 10-летний опыт применения энтеросорбентов для лечения хронической почечной недостаточности. Тер. архив – 1992 - №8 – с.52-57 [Lukichev B.G., Shostka G.D., Strelko V.V. i dr. 10-letneyi' opyt primeneniia e'nterosorbentov dlia lecheniia khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Ter.arhiv – 1992 - №8 – s.52-57]
4. Hatakeyama S(1), Yamamoto H, Okamoto A, et al. Effect of an Oral Adsorbent, «AST-120», on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. Int J Nephrol. 2012;2012:376128.
5. Sanaka T(1), Akizawa T, Koide K, Koshikawa S. Clinical analysis of renoprotective responding patients administrated with oral adsorbent in chronic renal failure secondary to chronic glomerulonephritis. Ther Apher Dial. 2003 Apr;7(2):269-78.
6. Лукичев Б.Г., Панина И.Ю. Прогнозирование эффективности энтеросорбции при хронической почечной недостаточности. Нефрология – 2005 – Т.9 № 1 – с. 89-94 [Lukichev B.G., Panina I.Iu. Prognozirovaniie e'ffektivnosti e'nterosorbtsii pri khronicheskoi' pochechnoi' nedostatochnosti. Nefrologiia – 2005 – Т.9 № 1 – s. 89-94]
7. Niwa T(1), Yazawa T, Ise M, et al. Inhibitory effect of oral

sorbent on accumulation of albumin-bound indoxylsulfate in serum of experimental uremic rats. *Nephron*. 1991;57(1):84-8

8. Niwa T(1), Miyazaki T, Hashimoto N, et al. Suppressed serum and urine levels of indoxyl sulfate by oral sorbent in experimental uremic rats. *Am J Nephrol*. 1992;12(4):201-6

9. Niwa T(1), Miyazaki T, Tsukushi S, et al. Accumulation of indoxyl-beta-D-glucuronide in uremic serum: suppression of its production by oral sorbent and efficient removal by hemodialysis. *Nephron*. 1996;74(1):72-8.

10. Kobayashi N(1), Maeda A, Horikoshi S, et al. Effects of oral adsorbent «AST-120» («Kremezin») on renal function and glomerular injury in early-stage renal failure of subtotal nephrectomized rats. *Nephron*. 2002 Jul;91(3):480-5.

11. Sanaka T(1), Sugino N, Teraoka S, Ota K. Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. *Am J Kidney Dis*. 1988 Aug 12(2):97-103.

12. Koide K(1), Sano M, Takeda F, et al. A study of oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in chronic renal failure. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*. 1991;19(1):147-66.

13. Niwa T(1), Nomura T, Sugiyama S, et al. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. 1. *Kidney Int Suppl*. 1997 Nov;62:S23-8.

14. Takahashi N(1), Kawaguchi T, Suzuki T. Therapeutic effects of long-term administration of an oral adsorbent in patients with chronic renal failure: two-year study. *Int J Urol*. 2005 Jan;12(1):7-11.

15. Sanaka T(1), Akizawa T, Koide K, Koshikawa S. Protective effect of an oral adsorbent on renal function in chronic renal failure: determinants of its efficacy in diabetic nephropathy. *Ther Apher Dial*. 2004 Jun;8(3):232-40.

16. Shoji T(1), Wada A, Inoue K, et al. Prospective randomized study evaluating the efficacy of the spherical adsorptive carbon «AST-120» in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(3):c99-107. Epub 2006 Dec 15.

17. Schulman G(1), Agarwal R, Acharya M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of «AST-120» («Kremezin») in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006 Apr;47(4):565-77.

18. Ueda H(1), Shibahara N, Takagi S, et al. «AST-120», an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. *Ther Apher Dial*. 2007 Jun;11(3):189-95.

19. Ueda H(1), Shibahara N, Takagi S, et al. «AST-120» treatment in pre-dialysis period affects the prognosis in patients on hemodialysis. *Ren Fail*. 2008;30(9):856-60.

20. Aoyama I(1), Miyazaki T, Niwa T. Preventive effects of an oral sorbent on nephropathy in rats. *Miner Electrolyte Metab*. 1999 Jul-Dec;25(4-6):365-72.

21. Aoyama I(1), Enomoto A, Niwa T. Effects of oral adsorbent on gene expression profile in uremic rat kidney: cDNA array analysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S8-14.

22. Miyazaki T(1), Aoyama I, Ise M, et al. An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF-beta1 in uremic rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Nov;15(11):1773-81

23. Okada K(1), Matsumoto K, Takahashi S. Oral adsorbent prevents reduction of anionic sites of the glomerular basement membrane in diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;99(2):e56-62.

24. Okada K(1), Matsumoto K, Takahashi S. Uremic toxins adsorbed by «AST-120» promote tubular hypertrophy and interstitial fibrosis in nephrectomized rats. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28(1):8-13.

25. Nakagawa N(1), Hasebe N, Sumitomo K, Fujino A, et al. An oral adsorbent, «AST-120», suppresses oxidative stress in uremic rats. *Am J Nephrol*. 2006;26(5):455-61.

26. Fujii H(1), Nishijima F, Goto S, et al. Oral charcoal adsorbent («AST-120») prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2089-95.

27. Shimoishi K(1), Anraku M, Kitamura K, et al. An oral adsorbent, «AST-120» protects against the progression of oxidative stress by reducing the accumulation of indoxyl sulfate in the systemic circulation in renal failure. *Pharm Res*. 2007 Jul;24(7):1283-9.

28. Taki K(1), Niwa T. Indoxyl sulfate-lowering capacity of oral sorbents affects the prognosis of kidney function and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007 Jan;17(1):48-52.

29. Niwa T(1), Tsukushi S, Ise M, et al. Indoxyl sulfate and progression of renal failure: effects of a low-protein diet and oral sorbent on indoxyl sulfate production in uremic rats and undialyzed uremic patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1997;23(3-6):179-84.

30. Owada A(1), Nakao M, Koike J, et al. Effects of oral adsorbent «AST-120» on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled study. *Kidney Int Suppl*. 1997 Dec;63:S188-90.

31. Imai E(1), Takenaka M, Isaka Y, et al. Carbonic adsorbent «AST-120» retards progression of renal failure by additive effect with ACEI and protein restriction diet. *Clin Exp Nephrol*. 2003 Jun;7(2):113-9.

32. Okada K(1), Okawa E, Shibahara H, et al. Combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and oral adsorbent of uremic toxins can delay the appearance of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in established renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(4):218-25.

33. Sanaka T(1), Fujimoto K, Niwayama J, et al. Effect of combined treatment of oral sorbent with protein-restricted diet on change of reciprocal creatinine slope in patients with CRF. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar;41(3 Suppl 1):S35-7.

34. Yorioka N(1), Kiribayashi K, Naito T, et al. An oral adsorbent, «AST-120», combined with a low-protein diet and RAS blocker, for chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2008 Mar-Apr;21(2):213-20.

35. Kang HY(1), Cho W, Lee S, et al. Estimating the cost savings due to the effect of «Kremezin» in delaying the initiation of dialysis treatments among patients with chronic renal failure. *J Prev Med Public Health*. 2006 Mar;39(2):149-58.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.05.2014 г.

Принята в печать: 02.09.2014 г.