

7. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клиническая медицина, 2005; 6: 72-76.
8. Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задионченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рос. кардиол. журнал, 2006; 3:8-11.
9. Фомина И. Г. и др. Состояние инотропной функции миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным бивентрикулярной равновесной вентрикулографии. Клиническая медицина, 2004; 6: 42-45.
10. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология, 2008; 2: 5-14.

Chikh Ahmad Mahmoud, doctorand
Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 267034

Recepționat 22.09.2009

Оптимизация фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

Е. Тофан

Кафедра внутренних болезней № 6 ГУМФ им. Н. А. Тестемицану

Optimization of Pharmacotherapy of Chronic Heart Insufficiency

The author examined the effects of different combinations of modern drugs on the clinical symptoms of chronic heart insufficiency (CHI) and the consequent hemodynamics, morpho-functional heart parameters and the patients' tolerance of physical effort. The study group consisted of 80 patients with chronic heart insufficiency of the II-IV functional classes (FC) and an ejection fraction of the left ventricle (LV) of less than 45%. Through two-drug therapy the mean FC of the CHI decreased 12% after 48 weeks of continuous treatment and with three-drug therapy in patients with CHI of III-IV FC the FC decreased by 20%. The combined therapy that included iATE or ARA-II and diuretics in patients with CHI of II-III FC reduced the parameters of the LV and increased the ejection fraction (EF) by approximately 10%. Also, patients receiving the three-drug therapy decreased the parameters of the LV and increased the EF by approximately 18%.

Key words: chronic heart insufficiency, drug therapy.

Optimizarea farmacoterapiei insuficienței cardiace cronice

La 80 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC), clasă funcțională (CF) II-IV și fracția de ejeție (FE) a ventriculului stâng (VS) mai mică de 45%, s-a studiat efectul diferitelor combinații de preparate medicamentoase asupra manifestărilor clinice, hemodinamicii, parametrilor morfo-funcționali ai cordului și toleranța la efort fizic. A fost stabilit că la sfârșitul celei de-a 48 săptămâni de tratament continuu, pe fundalul terapiei bicomponente, indicele mediu al CF a ICC s-a diminuat în medie cu 12%. La bolnavii cu ICC CF III-IV, care au făcut terapie tricomponentă, acest indice s-a diminuat cu 20%. Terapia combinată, care includea IECA sau ARA-II și diuretice, administrată pacienților cu ICC CF II-III, a dus la micșorarea parametrilor VS și creșterii FE cu aproximativ 10%. La bolnavii care au urmat medicație tricomponentă, de asemenea, s-au micșorat dimensiunile VS și, totodată, FE a crescut în medie cu 18%.

Cuvinte-cheie: insuficiență cardiacă cronică, modalități de tratament.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – актуальная проблема здравоохранения в связи с высокой распространенностью, прогрессирующим течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на успехи в понимании патогенеза и подходов к лечению, ХСН остается одной из основных причин инвалидизации и летальности больных, является осложнением всех органических заболеваний сердца, среди которых ИБС – самое распространенное заболевание [4, 5, 6]. Смертность от хронической сердечной недостаточности остается высокой. Для всех случаев ХСН, независимо от причин и ФК, ежегодная смертность составляет 10%; 5-летняя смертность – 62% среди мужчин и 43% среди женщин

[6]. Примерно в половине случаев больные I-II ФК ХСН умирают внезапно, без нарастания явлений сердечной декомпенсации [7, 8]. Причиной летальных исходов больных III-IV ФК ХСН в большинстве случаев являются необратимые гемодинамические расстройства и смерть наступает от прогрессирования ХСН [1, 2, 3]. Быстрота формирования и прогрессирования ХСН и ее тяжесть у большинства больных зависят от своевременно начатой и адекватно подобранной фармакотерапией заболевания каждого конкретного больного [9, 10].

С учетом особенностей патогенеза ХСН лечение должно иметь индивидуализированную направленность с определением краткосрочных и долгосрочных целей терапии, включающей воздействие на гемодинамику,

процессы ремоделирования сердца, нейрогормональные системы и т.д., что предусматривает использование комбинированного подхода к лечению с одновременным воздействием сразу на несколько патогенетических механизмов заболевания.

Цель исследования – оценить влияние различных комбинаций современных лекарственных средств на клинические проявления заболевания, гемодинамику, морфофункциональные параметры сердца и толерантность к физической нагрузке у больных ХСН II-IV ФК, осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 80 больных в возрасте от 45 до 76 лет (56 мужчин и 24 женщины) с ХСН II-IV (NYHA) и ФВ ЛЖ < 45%, осложнившей течение ИБС. В исследование включены в основном мужчины (70%) старше 45 лет, средний возраст 62,5±8,2 года. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда не ранее, чем за 6 месяцев до начала исследования и имели клинически выраженную стенокардию I-III ФК (по критериям Канадского общества кардиологов). Течение основного заболевания осложнилось развитием ХСН: II ФК – у 38 (47,5%), III ФК – у 26 (32,5%), IV ФК – у 16 (20,0%) больных. Хроническая сердечная недостаточность развилась в разные сроки после перенесенного ИМ, средняя анамнестическая длительность ХСН составила 25,5±8,0 месяцев.

Ориентируясь на ФК ХСН, с целью коррекции ХСН обследованные больные получали различные комбинации лекарственных средств (табл. 1).

Таблица 1

Варианты комбинаций лекарственных средств у больных ХСН в зависимости от ФК

Группы больных	Варианты лекарственных комбинаций	ФК ХСН
1	иАПФ + Д	II – III
2	АРА II + Д	II – III
3	иАПФ + Д + ПВД	II – III
4	иАПФ + Д + β-АБ	III – IV
5	иАПФ + Д + β-АБ + антагонисты альдостерона	III – IV

Примечание: Д – диуретические лекарственные средства; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ПВД – периферические вазодилататоры.

Первую группу составили 15 больных ХСН, получавших комбинацию иАПФ и диуретических лекарственных средств; 2 группу – 16 больных, лечившихся АРА II в комбинации с диуретическими лекарственными средствами; 3 группу – 17 больных, получавших комбинацию иАПФ и диуретических лекарственных средств в сочетании с ПВД; 4 группу – 15 больных, которым проводилась терапия комбинацией иАПФ, диуретическими лекарственными средствами в сочетании с β-адреноблокаторами; 5 группу – 17 больных, получавших в составе комбинированной фармакотерапии иАПФ, диуретические лекарственные средства, β-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона.

Достоверных отличий по среднему возрасту в группах обследованных больных выявлено не было.

Сравнительная оценка степени тяжести ХСН у больных, получавших различные виды комбинированной фармакотерапии, показала, что достоверных отличий по длительности ХСН, исходному среднему ФК ХСН между больными 1, 2 и 3 групп выявлено не было. Средний ФК ХСН составил 2,53±0,63; 2,49±0,73 и 2,52±0,68 для больных 1, 2 и 3 групп соответственно. Группу 4 составили больные преимущественно с III ФК ХСН, имевшие более длительный анамнез заболевания и статистически достоверно отличавшихся от больных 1-3 групп по исходному среднему ФК ХСН – 2,93±0,81. Группу 5 составили больные преимущественно с IV ФК ХСН, у которых средний ФК ХСН составил 3,71±0,84.

Исходные показатели морфофункционального состояния ЛЖ у больных ХСН всех групп свидетельствовали о достоверном увеличении размеров и снижении сократительной функции миокарда ЛЖ по сравнению с практически здоровыми лицами. Анализ межгрупповых сравнений показателей функции ЛЖ не выявил достоверных отличий в 1, 2 и 3 группах. Однако в 4 и 5 группе были выявлены достоверные отличия по структурно-функциональным показателям сердца по сравнению с больными 1-3 групп, причем степень увеличения размеров ЛЖ и общей сократительной функции миокарда ЛЖ была достоверно ниже у больных 5 группы.

До начала исследования в составе комбинированной фармакотерапии 38,8% больных получали сердечные гликозиды с целью урежения частоты желудочковых сокращений при тахисистолической форме мерцания предсердий и коррекции инотропной функции миокарда ЛЖ; 91,2% больных – диуретические лекарственные средства постоянно; в 8,9% случаев при нарастании клинических проявлений ХСН; 39,3% больных использовали β-адреноблокаторы с целью коррекции АГ.

Контрольную группу составили 15 здоровых лиц в возрасте от 30 до 52 лет (средний возраст 48,2±5,4 лет), не имевших на момент исследования данные о наличии АГ и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, без отклонений от нормы по результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований.

В составе комбинированной лекарственной терапии использовались иАПФ (рамиприл, эналаприл), АРА II (лосартан, ирбесартан), диуретические лекарственные средства (фуросемид, этакриновая кислота), β-АБ (карведилол, бисопролол), ПВД (молсидомин, оликард-ретард), антагонисты альдостерона (верошпирон).

При тахисистолической форме мерцания предсердий в комбинацию лекарственных средств включали сердечные гликозиды, при нарушениях ритма сердца – антиаритмические препараты, при коронарной недостаточности – антиангинальные средства.

Характеристика групп больных ХСН, получивших различные варианты комбинаций лекарственных средств, представлена в таблице 2.

Характеристика больных ХСН, получивших различные варианты комбинаций лекарственных средств

Показатели	Группы больных ХСН				
	1	2	3	4	5
Количество больных:	15	16	17	15	17
Мужчины	10	11	11	11	13
Женщины	5	5	6	4	4
Средний возраст, лет	59,8±8,2	63,8±9,3	61,8±8,5	60,8±7,4	57,0±8,5
Анамнестическая длительность ХСН, мес.	27,9±3,4	34,5±4,1	29,8±3,8	26,7±4,5	35,8±4,3
ХСН II ФК	8	8	9	6	7
ХСН III ФК	7	5	5	6	3
ХСН IV ФК	-	3	3	3	7
Средний ФК ХСН	2,53±0,63	2,49±0,73	2,52±0,68	2,93±0,81	3,71±0,84
Артериальная гипертензия	4	3	4	3	5

Подбор, оценка эффективности и безопасности проводимой комбинированной фармакотерапии включали динамику клинических проявлений заболевания, гемодинамические методы исследования (ЧСС, АД, ОПСС); оценку биоэлектрической активности и ритмической деятельности сердца, динамику морфофункциональных параметров сердца изучали с помощью ЭХО-кг, оценка толерантности к физическим нагрузкам проводилась с помощью велоэргометрической пробы.

Все клиничко-инструментальные исследования проводились до начала лечения, через 12, 24 и 48 недель непрерывной комбинированной фармакотерапии.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что, независимо от проведенной комбинации лекарственных средств, у всех больных ХСН, осложнившей течение ИБС, отмечалось уменьшение клинических симптомов ХСН и улучшение ФК ХСН. Динамика ФК ХСН под влиянием лечения различными вариантами комбинаций лекарственных средств представлена на рис. 1.

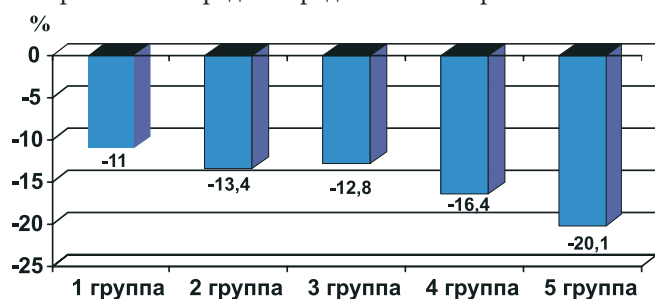


Рис. 1. Динамика ФК ХСН под влиянием лечения различными вариантами комбинаций лекарственных средств.

Достоверной разницы в степени снижения среднего ФК ХСН у больных 1-3 групп, получавших различные варианты лекарственных комбинаций, выявлено не было. К 48 неделе непрерывного лечения комбинированной фармакотерапией средний ФК ХСН снизился на 11,0%, 13,4% и 12,8% соответственно ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$). В большей степени снижение среднего ФК ХСН отмечено у больных 4 и 5 групп – на 16,4 и 20,1% соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,01$).

К 48-й неделе лечения у всех больных ХСН, получавших различные варианты комбинированной фармакотерапии, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности клинической симптоматики ХСН. Более выраженная динамика клинических проявлений ХСН отмечена у больных, имевших более тяжелое течение заболевания и получавших в составе комбинированной терапии β -адреноблокаторы с частотой положительных результатов лечения в 78,2% случаев. Следует отметить, что лекарственная комбинация, включавшая ПВД, оказалась приемлемой у больных ХСН с сопутствующей стенокардией, что позволило корригировать не только ХСН, но и стенокардический синдром с хорошей и удовлетворительной антиангинальной эффективностью (в 58,2 и 41,7% соответственно).

Лучшая переносимость с наименьшим количеством побочных эффектов была отмечена под влиянием лекарственной комбинации, включающей АРА II и диуретические лекарственные средства. Наибольшее количество побочных эффектов наблюдалось у больных 3-й группы под влиянием комбинированной терапии, состоящей из иАПФ, диуретических лекарственных средств и ПВД.

Анализ частоты и причин госпитализаций показал, что наиболее часто госпитализировались больные с исходным IV ФК ХСН в течение первых трех месяцев лечения.

Влияние различных комбинаций лекарственных средств на показатели гемодинамики у больных ХСН значительно различалось между группами, полученные данные представлены на рис. 2.

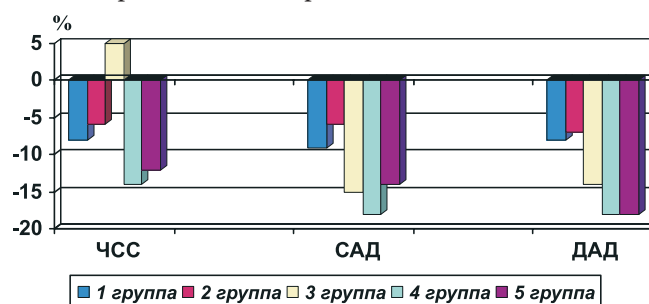


Рис. 2. Влияние различных комбинаций лекарственных средств на показатели гемодинамики у больных ХСН.

Снижение ЧСС у больных ХСН 1 и 2 групп под влиянием комбинированной фармакотерапии было практически одинаковым и достигало достоверных значений. Лекарственная комбинация, включавшая иАПФ, диуретические лекарственные средства и ПВД, приводила к недостоверному учащению сердечного ритма. Наибольшее урежение сердечного ритма имело место у больных 4 и 5 групп под влиянием комбинаций лекарственных средств, включавших в состав β -АБ – на 24,8 и 22,9% соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$). Случаев чрезмерного снижения ЧСС, потребовавших отмены β -АБ выявлено не было, поскольку дозы их подбирались индивидуально.

Влияние различных вариантов комбинированной фармакотерапии на показатели АД было качественно одинаковым и выражалось в снижении как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). К 48-й неделе непрерывного лечения различными комбинациями лекарственных средств отмечалось снижение САД на 7,5 и 5,5% ($p > 0,1$ и $p > 0,1$), ДАД – на 7,0 и 5,6% ($p > 0,1$ и $p > 0,1$) у больных 1 и 2 групп соответственно. Общее периферическое сосудистое сопротивление снизилось на 14,1 и 15,0% ($p < 0,05$ и $p < 0,05$) соответственно. У больных 3 группы показатель САД снизился на 10,4%, ДАД – на 9,1%, ОПСС – на 24,2% ($p < 0,01$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Более значимое снижение АД отмечалось у больных ХСН, получавших в составе лекарственной комбинации β -АБ (4 и 5 группы); САД снизилось на 12,9 и 10,4% ($p < 0,01$, $p < 0,01$) соответственно, ДАД – на 10,2 и 9,4% ($p < 0,01$, $p < 0,05$) соответственно, ОПСС снизилось на 14,6 и 10,0% ($p < 0,05$; $p < 0,05$) соответственно.

Сравнительный анализ гипотензивного эффекта у больных с сопутствующей артериальной гипертонией и без нее под влиянием различных сочетаний лекарственных средств свидетельствует о качественно однонаправленном характере изменений. Важно отметить, что при сравнительном анализе влияния различных β -АБ (бисопролола и карведилола) на показатели гемодинамики выявлено более выраженное снижение АД под влиянием карведилола, что может быть объяснено наличием у данного препарата α 1-блокирующих и вазодилатирующих свойств, а особенно важно в отношении больных ХСН с сопутствующей АГ. У больных ХСН с сопутствующей АГ наиболее оптимальной оказалась комбинация лекарственных средств, включавшая иАПФ, диуретические лекарственные средства и β -АБ.

Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных ХСН под влиянием различных комбинаций лекарственных средств представлена на рис. 3.

Достоверных различий в степени изменения объемных показателей и параметров сократительной функции миокарда у больных 1 и 2 групп выявлено не было. К 48-й неделе применение комбинированной фармакотерапии, включавшей иАПФ и диуретические лекарственные средства (1 группа), размеры левого предсердия уменьшились на 4,6% ($p > 0,1$), КСО – на 15,1% ($p < 0,05$), КДО – на

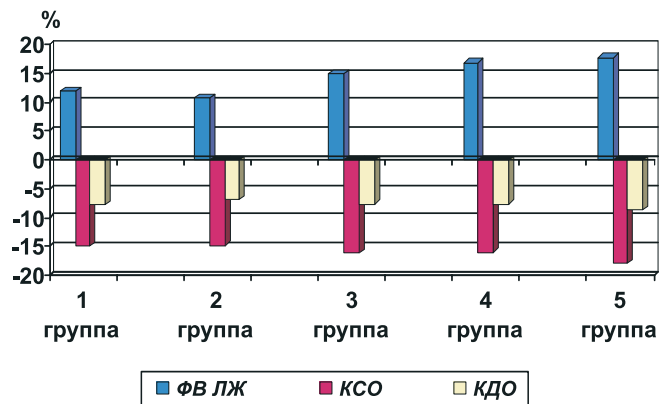


Рис. 3. Влияние различных комбинаций лекарственных средств на структурно-функциональные параметры сердца больных ХСН.

7,8% ($p > 0,1$). Фракция выброса ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 12,0 и 13,0% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно. Статистические достоверной разницы в динамике структурно-функциональных параметров сердца у больных 1 группы, получавших различные иАПФ в процессе проводимой терапии, не выявлено. Более выраженная динамика показателей сократительной функции миокарда у больных 1 группы под влиянием лечения иАПФ каптоприлом по сравнению с изменениями аналогичных параметров в условиях воздействия эналаприла и рамиприла, может быть объяснена тем, что каптоприл обладает, наряду со свойствами периферического вазодилататора, антигемическим действием, особенно важным для больных ХСН, осложнившей течение ИБС.

Комбинация АРА II и диуретических лекарственных средств (2 группа) через 48 недель непрерывного лечения приводила к уменьшению размеров ЛП на 5,5% ($p < 0,05$), КСО – на 14,8% ($p < 0,05$), КДО – на 6,8% ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 10,8 и 14,7% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

Под влиянием лечения больных ХСН лекарственной комбинацией, состоящей из иАПФ, диуретика и ПВД (3 группа), размеры ЛП уменьшились на 4,4% ($p < 0,05$), КСО – на 16,1% ($p < 0,05$), КДО – на 7,6% ($p < 0,05$). Фракция выброса ЛЖ и $\Delta\% S$ увеличились на 19,9 и 21,4% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

В большей степени улучшение показателей сократительной функции миокарда ЛЖ отмечено у больных ХСН 4 и 5 групп, имевших более тяжелое течение заболевания и получавших в составе комбинированной фармакотерапии β -АБ: уменьшение размеров ЛП на 10,5 и 10,3% ($p < 0,05$, $p < 0,05$), КСО – на 16,0 и 17,9% ($p < 0,01$, $p < 0,01$), КДО – на 12,2 и 8,7% ($p < 0,01$, $p < 0,01$) соответственно. Фракция выброса ЛЖ увеличилась на 16,9 и 17,8% ($p < 0,01$, $p < 0,01$), $\Delta\% S$ – на 23,2 и 30,9% ($p < 0,05$, $p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, фармакотерапия больных ХСН II-IV ФК, осложнившая течение ИБС, должна быть комплексной. При II ФК ХСН, осложнившей течение ИБС, наиболее рациональными сочетаниями являются

комбинации из двух лекарственных средств: иАПФ + диуретическое лекарственное средство; АРА II + диуретическое лекарственное средство; иАПФ + β -АБ. При III-IV ФК ХСН целесообразно применение комбинаций из трех и четырех лекарственных средств: иАПФ + диуретическое лекарственное средство + β -АБ; иАПФ + диуретическое лекарственное средство + β -АБ + антагонист альдостерона.

Комбинированная фармакотерапия больных ХСН II, III и IV ФК при наличии симптомов стенокардии может дополняться нитратами, эффективность которых при стенокардии II-III ФК достигает 59,2%, удовлетворительная – в 40,8% случаев.

Выводы

1. Фармакотерапия ХСН II-III ФК иАПФ или АРА II в сочетании с диуретиком способствует снижению среднего ФК ХСН в среднем на 12%, применение комбинированной терапии при ХСН III-IV ФК, включающей иАПФ, β -АБ и диуретик обеспечивает снижение среднего ФК в среднем на 20%.

2. У больных ХСН с сопутствующей АГ в состав комплексной терапии целесообразно включать β -АБ карведилол в среднетерапевтических дозах.

3. Достоверная и положительная динамика структурно-функциональных показателей и сократительной функции сердца у больных ХСН III-IV ФК достигается в процессе комплексной терапии, включающей иАПФ, β -АБ и диуретик.

Литература

1. Hamner J. B., Ellison K. Predictors of hospital readmission after discharge in patients with congestive heart failure. *Heart & Lung*, 2005; 34: 234-237.

2. Mejhert M., Kahan T., Persson H. et al. Predicting readmissions and cardiovascular events in heart failure patients. *Intern. J. Card.*, 2006; 109: 108-113.
3. Braunstein J. B., Anderson G. F., Gerstenblith G. et al. noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42: 1226-1233.
4. Nichols K. J., Van Tosh A., DeBondt P. et al. normal limits of gated blood pool SPECT count-based regional cardiac function parameters. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 2008; 24:7: 717-725.
5. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Гэотар-Медиа, 2006.
6. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Русская Л. В., Гайнулин Ш. М. Причины повторных госпитализаций больных с хронической сердечной недостаточностью и их стоимостные характеристики. *Сердечная недостаточность*, 2005; 6: 19-22.
7. Лясникова Е. А., Немерова И. В., Ситникова М. Ю. Влияние хронической сердечной недостаточности на морфологию и сосудодвигательные реакции лучевой артерии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология СНГ*, 2003, 1: Приложение, 178.
8. Ситникова М. Ю., Леявина Т. А., Шляхто У. В. и др. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. *Сердечная недостаточность*, 2005, 7: 85-87.
9. Ситникова М. Ю., Иванов С. Г., Шляхто Е. В. Пероксидация липидов при хронической сердечной недостаточности: взаимосвязь с клиническими показателями и влияние стандартной терапии. *Сердечная недостаточность*, 2006, 3: 188-191.
10. Ситникова М. Ю., Хмельницкая К. А., Иванов С. Г. и др. Влияние терапии препаратом Беталок ЗОК на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*, 2002; 4: 169-171.

Елена Тофан, *doctorand*

Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Pușkin, 51

Tel.: 267024

Recepționat 22.09.2009

Изменение белковой фракции плазмы крови при сахарном диабете и хронической почечной недостаточности

Р. М. Мамедгасанов, Г. И. Азизова, Г. Р. Вагабова, Б. Б. Мустафаева, Э. Э. Абдуллаева, А. М. Эфендиев

Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан

Quantitative Changes of Protein Fractions in Blood Plasma in Different Metabolic Disorders

Research examined protein fractions in the blood plasma of 38 patients with differing stages of diabetes mellitus and in 24 patients with chronic renal deficiency. Using the “Helena” (France) automated electrophoresis method, the authors found no quantitative changes in protein fractions in the compensation stage. In the stage of subcompensation stage the range of albumins decreased by 26% and globulins increased by 12%. In the stage of decompensation” of diabetes mellitus albumins decreased by 57.3% and globulins increased by 32%. The study also showed a sharp increase of the γ -globulin fraction in diabetes mellitus type I. Overall, research demonstrated that electrophoresis can be informative in the measurement of protein fractions in blood plasma.

Key words: protein fractions of blood plasma, diabetes, renal deficiency.