

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2005
УДК 616.61-002-036-08

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ НЕИММУННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО БЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

O.V.Sinyachenko, G.A.Ignatenko, I.V.Mukhin

ANALYSIS OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NON-IMMUNE METHODS OF TREATMENT FOR CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITHOUT NEPHROTIC SYNDROME

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ХГН – хронический гломерулонефрит, АГ – артериальная гипертензия, ХПН – хроническая почечная недостаточность, НС – нефротический синдром, ИАПФ –ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, БКК – блокаторы кальциевых каналов, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, Т – тиклопидин, А – антиоксидант, Д – дипиридамола, СП – суточная протеинурия, Ф – фибриноген, КР – креатинин, Х – холестерин, ТГ – триглицериды, ФН – фибронектин мочи, КФ – клубочковая фильтрация, К – калий.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ влияния не иммунных методов лечения хронического гломерулонефрита на показатели активности почечного иммуно-воспалительного процесса, оценка эффективности и безопасности такой терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 1310 больных хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек. В зависимости от проводимого лечения больные были распределены в группы, не отличающиеся между собой по возрасту и длительности заболевания. В первую группу (n=375) включены больные, которые получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента; во вторую группу вошли пациенты (n=27), которые получали блокаторы рецепторов ангиотензина-2; в третью – больные (n=193), получавшие блокаторы кальциевых каналов группы верапамила или дилтиазема (ретардный верапамил 180-240 мг/сутки или дилтиазем 90-240 мг/сутки), в четвертую группу включены 536 пациентов, которых лечили дипиридамолом 150-400 мг/сутки, больные пятой группы (n=51) получали нестероидные противовоспалительные средства – нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки или целекоксиб 100 мг 1-2 раза в сутки, в шестую группу отнесены 17 больных, которым проводили лечение статинами (ловастатин 10-40 мг/сутки или симвастатин 20-40мг/сутки или аторвастатин 20-80 мг/сутки), пациентов седьмой группы (n=25) лечили лососевым жиром 1500 мг/сутки, пациентам восьмой (n=12) назначали тиклопидин 500 мг/сутки, а девятой (n=47) – витамин Е. Исследование суточной протеинурии, фибронектинурии, креатининемии, холестеринемии, триглицеридемии, калиемии, фибриногенемии и скорости клубочковой фильтрации проводили всем пациентам до начала лечения и в среднем через 7,5 месяцев после начала терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2, блокаторы кальциевых каналов (дипиридамола, тиклопидин и нестероидные противовоспалительные средства) обладают способностью уменьшать степень выраженности протеинурии. Все гипотензивные средства, использованные в работе, снижали уровень фибронектина в моче, что является отражением процессов торможения склерозирования почечного интерстиция. Блокаторы рецепторов ангиотензина-2, блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема, статины и рыбий жир в различной степени уменьшали показатели гиперлипидемии. Блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и тиклопидин увеличивали скорость клубочковой фильтрации и уменьшали фибриногеномию. При использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента отмечено увеличение концентрации в сыворотке крови креатинина. У больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нестероидные противовоспалительные средства, наблюдалось увеличение концентрации сывороточного калия. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были: при использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – кашель, транзиторная гиперазотемия и гиперкалиемия; при применении дипиридамола – головная боль; при назначении нестероидных противовоспалительных средств – интерстициальный нефрит, гастропатия и задержка жидкости; при лечении статинами – миопатия; при терапии тиклопидином – нейтропения и повышенная кровоточивость. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Используемые в работе группы лекарственных препаратов оказывают благоприятное воздействие на различные патогенетические не иммунные механизмы прогрессирования гломерулонефрита.

Ключевые слова: не иммунные методы лечения, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze effects of non-immune methods of treatment for chronic glomerulonephritis on parameters of activity of renal immune-inflammatory process, evaluation of efficacy and safety of such therapy. **PATIENTS AND METHODS.** The examined 1310 patients with chronic glomerulonephritis with normal function of the kidneys were divided into 9 groups: **1** - 375 patients receiving treatment with inhibitors of angiotensin converting enzyme; **2** - 27 patients receiving blockers

of receptors of angiotensin-2; **3** - 193 patients receiving blockers of calcium channels of verapamil or diltiazem group (retard verapamil 180-240 mg/day or diltiazem 90-240 mg/day); **4** - 536 patients treated with dipiridamol 150-400 mg/day; **5** - 51 patients receiving nonsteroid antiinflammatory drugs nimesulid 100 mg 2 times a day or celecoxib 100 mg 1-2- times a day; **6** - 17 patients treated with statins (lovastatin 10-40 mg/day or simvastatin 20-40 mg/day or atorvastatin 20-80 mg/day); **7** - 25 patients treated with cod liver oil 1500 mg/day; **8** - 12 patients given ticlopidin 500 mg/day; **9** - 47 patients given vitamin E. Investigation of diurnal proteinuria, fibronectinuria, creatininemia, cholesterinemia, triglyceridemia, kaliemia, fibrinogenemia and glomerular filtration rates was carried out in all patients prior to the beginning of treatment and within 7.5 month after the beginning of therapy. **RESULTS.** Inhibitors of angiotensin converting enzyme, blockers of angiotensin-2 receptors, blockers of calcium channels, dipiridamol, ticlopidin and nonsteroid anti-inflammatory drugs have an ability to decrease the degree of proteinuria. All antihypertensive drugs under study can lower the fibronectin level in urine that is evidence of processes of inhibition of sclerosing renal interstitium. Blockers of angiotensin-2 receptors, blockers of calcium channels of the verapamil or diltiazem group, statins and fish oil decreased the parameters of lipidemia in different degrees. Blockers of angiotensin -2 receptors and ticlopidin accelerated the glomerular filtration rate and decreased fibrinogenemia. When inhibitors of angiotensin converting enzyme were used the augmentation of creatinine concentration in blood serum was noted. Inhibitors of angiotensin converting enzyme and non-steroid antiinflammatory drugs caused the development of hyperkalemia. The most frequent side effects of treatment were: tussis, transitional hyperazotemia and hyperkalemia when inhibitors of angiotensin converting enzyme were used; headache was caused by dipiridamol; non-steroid antiinflammatory drugs caused interstitial nephritis, gastropathy and liquid retention; statins caused myopathy; ticlopidin -neutropenia and hemorrhagic diathesis. **CONCLUSION.** Groups of medicines used in the work had favorable effects upon different pathogenetic non-immune mechanisms of progression of glomerulonephritis.

Key words: non-immune methods of treatment, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронического гломеруло-нефрита (ХГН), протекающего без нефротического синдрома (НС), составляет в среднем у взрослых 37% и 63% – у подростков, причем у 19–36% пациентов в различные сроки от начала заболевания развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН) [1, 2].

Если роль иммунодепрессивной терапии в лечении ХГН считается достаточно изученной, то подходы к воздействию на неиммунные механизмы прогрессирования заболевания находятся в стадии разработки и согласования. Это обусловлено как открытием ранее неизвестных «неиммунных» механизмов патогенеза ХГН, так и появлением новых возможностей их медикаментозной коррекции.

Основной целью лечения ХГН, протекающего без НС, является блокада не иммунных механизмов прогрессирования заболевания и превентивное развитие артериальной гипертензии (АГ) и ХПН. Расширение возможностей такого лечения обусловлено результатами исследований, представивших доказательства о роли факторов прогрессирования ХГН, таких как: протеинурия, АГ, интрагломерулярная гипертензия и гиперфильтрация, активация ангиотензина-2 и ренин-ангиотензиновой системы, напряжение сосудистой стенки капилляров клубочка, гиперлипидемия, перегрузка белком, дефицит оксида азота, активация перекисного окисления липидов, интрагломерулярная гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция [3–5].

Цель работы заключалась в анализе влияния различных классов лекарственных средств, оказывающих воздействие на неиммунные механиз-

мы прогрессирования ХГН и оценке эффективности и безопасности такой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 1310 больных ХГН с сохранной функцией почек без НС (560 случаев оценены проспективно и 750 – ретроспективно). У 595 (45,4%) больных наблюдалась АГ.

Наличие ХГН у 280 (21,4%) больных подтверждено посредством прижизненного исследования биоптатов почечной ткани. У 242 (86,4%) из них установлен мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, у 30 (10,7%) – мезангиокапиллярный, у 2(0,7%) – фокальный сегментарный, у 6 (2,1%) – фибропластический.

В зависимости от проводимого лечения больные были распределены в группы, не отличавшиеся по возрасту и длительности заболевания ($\chi^2=1,2$, $p=0,24$; $\chi^2=2,3$, $p=0,18$). В 1-ю группу включены 375 (28,6%) пациентов, которые получали разнообразные препараты, относящиеся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); во 2-ю – 27(2,1%) человек, которые получали блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (БРА); в 3-ю – 193 (14,7%) пациента, получавшие блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема (БМК). При этом упомянутые 3 класса гипотензивных средств назначались вне зависимости от исходной величины артериального давления. Нормотензивным пациентам лечение начинали в минимальной дозе. Целевыми цифрами давления для пациентов с АГ считали 125/75 мм рт.ст. 536 (56,2%) больных 4-й группы лечили дипиридамом (Д) в дозе 150-400 мг/сутки, а 51(4,9%) пациентов 5-й – селективными нестероидными

Таблица 1

Некоторые клиничко-лабораторные показатели больных ХГН до и после лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
СП	2,8±0,15 0,2±0,12*	1,9±0,52 1,3±0,19*	1,9±0,12 0,7±0,65*	2,3±0,39 1,0±0,19*	2,9±0,98 0,1±0,35*	2,5±0,55 2,1±0,10	2,0±0,32 2,2±0,53	2,3±0,25 1,8±0,32*	2,2±0,23 2,3±0,16
Ф	6,5±0,38 6,6±0,36	6,6±0,47 6,3±0,65	6,5±0,81 6,0±0,22	6,2±0,26 6,3±0,32	6,4±1,05 5,9±0,18	5,6±0,44 5,7±0,59	5,7±0,58 5,9±0,69	5,9±1,14 3,5±0,54*	5,6±0,98 5,5±0,28
КФ	95,2±12,61 112,3±14,62	92,9±13,90 138,6±15,83*	93,2±10,3 95,1±9,12	93,4±12,0 98,8±14,91	90,3±10,92 85,2±6,12	91,6±10,02 96,9±12,02	99,8±14,44 90,8±8,15	85,2±13,56 128,9±15,05*	89,5±16,11 91,5±8,23
К	4,8±0,55 6,0±0,25*	5,0±1,80 4,9±1,09	4,5±0,21 4,8±0,33	4,2±0,65 4,4±0,18	5,2±0,08 5,6±0,38*	4,5±0,09 4,7±0,15	4,6±0,38 4,7±0,54	4,5±0,95 4,6±0,65	4,3±0,36 4,7±0,32
ФН	0,87±0,015 0,23±0,010*	0,80±0,028 0,12±0,021*	0,82±0,033 0,53±0,019*	0,94±0,025 0,86±0,065	0,90±0,021 0,53±0,030*	0,88±0,039 0,82±0,009*	0,86±0,055 0,85±0,036	0,92±0,061 0,93±0,004	0,88±0,082 0,88±0,005
КР	80,2±4,55 117,6±4,32*	108,4±3,28 97,6±7,80	97,6±7,80 92,5±10,22	106,6±8,02 102,6±3,41	99,2±10,25 100,0±5,11	95,9±12,05 93,5±4,88	95,8±11,06 99,0±7,15	92,5±14,58 96,0±15,08	87,6±12,10 88,1±16,64
Х	6,7±0,65 6,6±0,34	6,0±0,07 5,3±0,15*	6,6±0,19 5,0±0,11*	5,5±0,96 5,7±0,29	5,5±0,32 5,7±0,34	5,9±0,65 4,2±0,18*	6,1±0,34 4,6±0,92*	5,3±0,35 5,2±0,36	5,2±0,09 5,2±0,13
ТГ	1,8±0,13 1,9±0,28	1,6±0,10 1,7±0,05	1,4±0,09 0,8±0,12*	1,2±0,13 1,2±0,14	1,5±0,16 1,4±0,15	1,5±0,04 1,4±0,18	1,4±0,16 1,6±0,15	1,5±0,13 1,4±0,15	1,2±0,13 1,0±0,16

Примечание: * - различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$.

противовоспалительными средствами (НПВС) (нимесулид 100 мг 1-2 раза в сутки или целекоксиб 100 мг 1-2 раза в сутки). В 6-ю группу включены 17 (1,3%) пациентов, получавших статины (ловастатин 10-40 мг/сутки, или симвастатин 20-40 мг/сутки, или аторвастатин 20-80 мг/сутки), в 7-ю – 25 (1,3%) пациентов, получавших лососевый рыбий жир 1500 мг/сутки. Пациентам 8-й группы (12 человек (0,9%)) назначали тиклопидин (Т) 500 мг/сутки, а 9-й (47 больных (5,6%)) – антиоксидант (А) – витамин Е 50-100 мг/сутки.

До и после лечения (в среднем через 7,5 месяцев) при помощи стандартных лабораторных методик определяли: суточную протеинурию, фибронектинурию, концентрацию креатинина, холестерина, триглицеридов крови, протромбиновый индекс, калий, фибриноген, подсчитывали величину клубочковой фильтрации.

Для клиничко-лабораторной оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: «ремиссия», «без динамики», «позитивная динамика», «обострение». В понятие «ремиссия» вкладывали снижение суточной протеинурии до

минимальной или следовой; под «обострением» понимали увеличение уровня протеинурии в 2 раза и более, наличие транзиторной или постоянной АГ, появление или увеличение эритроцитурии, креатинина и калия крови, снижение скорости клубочковой фильтрации; под «позитивной динамикой» подразумевали снижение протеинурии в 2 раза и более, нормализацию артериального давления, уменьшение эритроцитурии в 2 раза и более; «без динамики» – отсутствие каких-либо изменений изучаемых параметров.

Для статистической обработки пользовались компьютерными программами «Biostatistica» и «Statistica 5.1» с подсчетом критериев t и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в табл. 1, из которой следует, что иАПФ, БРА, БКК, Д, Т и НПВС оказывали антипротеинурический эффект. Т принадлежит способность снижать уровень фибриногена крови. Увеличение КФ наблюдали на фоне приема

Таблица 2

Статистические различия результатов лечения ХГН (критерий χ^2) и их достоверность (p)

	Сравниваемые группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
1-я									
2-я	2,4 $p=0,65$								
3-я	114,1 $p<0,001$	6,5 $p=0,11$							
4-я	35,1 $p<0,001$	1,9 $p=0,9$	38,9 $p<0,001$						
5-я	12,1 $p=0,009$	2,9 $p=0,5$	28,2 $p<0,001$	8,1 $p=0,05$					
6-я	92,7 $p<0,001$	26,9 $p<0,001$	43,1 $p<0,001$	53,4 $p<0,001$	46,5 $p<0,001$				
7-я	36,1 $p<0,001$	25,3 $p<0,001$	27,9 $p<0,001$	75,6 $p<0,001$	48,7 $p<0,001$	23,6 $p<0,001$			
8-я	13,5 $p=0,004$	9,7 $p=0,02$	5,5 $p=0,17$	20,7 $p<0,001$	24,3 $p<0,001$	13,3 $p=0,005$	2,5 $p=0,6$		
9-я	140,5 $p<0,001$	41,9 $p<0,001$	56,9 $p<0,001$	99,9 $p<0,001$	69,3 $p<0,001$	2,5 $p=0,64$	25,2 $p<0,001$	12,6 $p=0,007$	

Таблица 3

Прогрессирование ХГН и побочные эффекты терапии – абс. (%)

Характеристики	Группы больных								
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я
<i>Прогрессирование ХГН</i>									
Развитие ХПН	1(0,3%)	-	2(1,1%)	16(2,9%)	5(9,8%)	2(11,7%)	7(28,0%)	2(16,7%)	8(17%)
Появление новых случаев АГ	5(1,3%)	1(3,7%)	2(1,1%)	28(5,2%)	7(13,7%)	4(23,5%)	3(12,0%)	3(25%)	9(19%)
Прогрессирование ИБС	1(0,3%)	-	-	-	1(1,9%)	1(5,9%)	-	-	-
Прогрессирование сердечной недостаточности	-	-	-	-	1(1,9%)	-	-	-	-
<i>Побочные эффекты терапии</i>									
Интерстициальный нефрит	-	-	-	-	2(3,9%)	-	-	-	-
Транзиторная азотемия	13(3,5%)	1(3,7%)	-	-	1(1,9%)	-	-	-	-
Кашель	5(1,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Задержка жидкости	-	-	2(1,1%)	1(0,2%)	4(7,8%)	-	-	-	-
Миопатия	-	-	-	-	-	2(11,7%)	-	-	-
Головная боль	2(5,7%)	-	-	43(8,0%)	-	1(5,9%)	-	-	-
Нейтропения, тромбоцитопения	-	-	-	-	1(1,9%)	-	-	3(25%)	-
Кровоточивость	-	-	-	-	1(1,9%)	1(5,9%)	1(4,0%)	3(25%)	-
Гастроинтестинальные нарушения	1(0,3%)	-	5(2,6%)	-	3(5,8%)	1(5,9%)	3(12,0%)	1(8,3%)	-
Активация ферментов печени	2(5,7%)	-	-	2(0,4%)	2(3,9%)	4(23,5%)	-	-	1(2,1%)
Сердцебиение	-	-	-	6(1,1%)	-	-	-	-	-

БРА и Т. Вместе с тем установлен гиперкалиемический эффект, присущий иАПФ и НПВС, что не противоречит известным эффектам данных групп лекарственных средств. Многие использованные группы лекарственных средств за исключением Д, рыбьего жира, Т и А достоверно снижали фибринолитурию. Только иАПФ увеличивали уровень креатинина крови. Исследование влияния препаратов на состояние липидного метаболизма показало, что БРА, БКК, статины и рыбий жир (в меньшей степени) способствовали снижению гиперхолестеринемии. Вместе с тем только статинам принадлежит гипотриглицеридемический эффект.

На рисунке представлена эффективность лечения больных ХГН. Наилучшие результаты получены при использовании иАПФ, БРА, Д и НПВС. Несколько менее позитивные итоги оказались при применении БКК и Т. Вместе с тем рыбий жир и Т

способствовали более частому, чем в других группах, наступлению ремиссии.

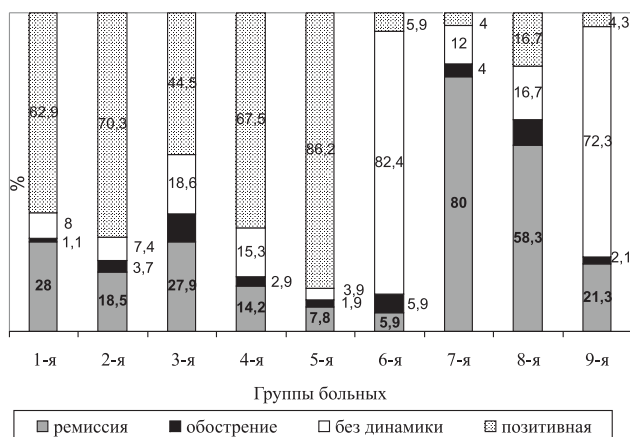
Для объективизации результатов мы провели сравнение эффективности лечения с использованием критерия χ^2 (табл. 2). Оказалось, что иАПФ и БРА, а также БРА и БКК по эффективности не отличались друг от друга. Аналогичные результаты получены при сравнении БРА и НПВС, БКК и Т, Д и НПВС.

В табл. 3 приведены данные о прогрессировании ХГН, оцененные нами до начала лечения и в среднем через 7,5 месяцев от начала терапии. Среди пациентов 4-й группы чаще наблюдалось появление новых случаев АГ и более частое развитие ХПН, хотя и среди больных 7-й и 9-й групп частота этих же осложнений ХГН была не столь редкой.

Из побочных эффектов лекарственной терапии остановимся лишь на наиболее значимых: транзиторная азотемия в 1-й группе; головная боль (несмотря на титрование дозы препарата) в 4-й группе потребовала отмены Д у 18(3,4%) пациентов; интерстициальный нефрит и задержка жидкости у больных 5-й группы (у всех препарат был отменен); активация печеночных ферментов и признаки миопатии в 6-й; явления коагулопатических и гемопенических нарушений в 8-й группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 4 приведены известные неиммунные факторы прогрессирования ХГН и пути их коррекции. Одним из хорошо изученных методов лечения ХГН являются антиагреганты. В последние годы



Эффективность неиммунных методов лечения у больных ХГН.

Таблица 4

Неиммунные факторы прогрессирования ХГН и пути их коррекции

Неиммунные факторы прогрессирования ХГН	Пути коррекции
<i>Гемодинамические факторы</i>	
Системная АГ	иАПФ, БРА, дополнительные гипотензивные средства – при необходимости недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема
Гиперволемия	Диуретики
Внутриклубочковая гипертензия и гиперфльтрация	иАПФ и (или) БРА
Гиперактивация симпатoadренальной системы	Бета-адреноблокаторы
Гиперактивация системной и ренальной ренин-ангиотензиновой системы	иАПФ, БРА и их комбинации, если цели не достигнуты при монотерапии
Эндотелиальная дисфункция	иАПФ (?), БРА
<i>Коагуляционные факторы</i>	
Интрагломерулярная гиперкоагуляция, накопление интрагломерулярного фибрина, активация тромбоцитов	Антикоагулянты, дезагреганты
<i>Метаболические факторы</i>	
Гиперурикемия	Лосартан, гипоурикемические средства урикодепрессивного действия
Гиперлипидемии и гипертриглицеридемия	Статины и другие классы гиполипидемических средств
Протеинурия более 1 г/сутки	иАПФ, БРА
Локальная ишемия и гипоксия	Дезагреганты
Снижение образования оксида азота	БРА, бета-адреноблокатор небиволол (?)
Избыточное образование свободных радикалов кислорода и избыточная активизация перекисного окисления липидов	Антиоксиданты
Гипергомоцистеинемия	Витамины группы В (?)
Нарушения протеолиза	Системная энзимотерапия
Интенсификация апоптоза	БРА (?)
Интенсификация клеточного роста	БРА (?)
Избыточное потребление белка	Ограничение приема белка в пищу до 0,6-0,8 г/кг массы тела/сутки
Ожирение	Снижение массы тела

вопрос об их назначении у больных ХГН обсуждается в основном в двух аспектах: 1) с целью профилактики тромбоза у пациентов с НС при высоком риске развития тромботических осложнений; 2) назначение в комплексе лечения пролиферативных вариантов ХГН [5–7]. К препаратам этой группы относятся Д и аспирин [8]. Эффективная доза Д у нефрологических больных составляет 200–400 мг в сутки [9]. Он оказывает антиагрегантное, антиадегезивное, вазодилатирующее, эндотелийпротекторное действие. Комбинация аспирина (50–75 мг/сутки) с Д считается более эффективной по сравнению с изолированным приемом препаратов [10]. Д оказывает антипролиферативное действие в культуре тканей человека, где ингибирует пролиферацию гладкомышечных и мезангиальных клеток [11, 12]. Способность уменьшать протеинурию проявляется у Д в течение нескольких месяцев непрерывного приема в дозе 4–10 мг/кг/сутки при мезангиопротективном ХГН.

В последние годы показана способность Д оказывать влияние на синтез ренина и снижать активность ренин-ангиотензиновой системы [12]. Одним из недавно изученных его свойств является спо-

собность потенцировать ангиогенез – развитие коллатералей коронарных артерий и усиливать накопление аденозина в миокарде, что является важным моментом с позиции лечения ИБС и миокардиальной дисфункции у пациентов с почечной патологией и нефрогенной АГ [13, 14].

Т обладает способностью предупреждать интракапиллярное образование тромбоцитарных сладжей, уменьшает сродство тромбоцитов с фибриногеном, снижает вязкость крови, улучшает деформируемость эритроцитов, стимулирует синтез простагландинов Е₁ и D₂ и простациклина, что рассматривается с позиции активизации почечной микроциркуляции [3, 29].

Рыбий жир, содержащий омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, применяется в лечении ХГН по нескольким причинам. Во-первых, были получены предварительные результаты, свидетельствующие о замедлении прогрессирования пролиферативных форм ХГН и IgA-нефропатии. Во-вторых, была продемонстрирована его гиполипидемическая активность. В-третьих, рыбий жир способен снижать агрегационную активность тромбоцитов, уменьшать уровень тромбoglobulina на

30% и увеличивать время кровотечения. Ежедневный прием препарата в дозе 3,5 г/сутки приводит к понижению показателей вязкости крови и увеличению деформируемости эритроцитов [15]. Описанные эффекты потенцируются при сочетании с аспирином. Полагают, что основной эффект рыбьего жира проявляется за счет ингибирования 1 и 2 фаз агрегации тромбоцитов, угнетения синтеза тромбоксана A₂ на фоне усиления продукции эндотелиоцитами простагландинов и активации синтеза цАМФ плазмолеммой тромбоцита.

Применение иАПФ при недиабетических заболеваниях почек является патогенетически обоснованным методом лечения независимо от исходных показателей артериального давления. Положительный эффект достигается за счет улучшения как системной, так и почечной гемодинамики. Сегодня установлены нефро- (снижают уровни протеинурии, устраняют явления гиперфильтрации, уменьшают гидростатическое фильтрационное давление, оказывают некоторые антипролиферативные эффекты, превентивуют развитие и прогрессирование ХПН), кардиопротекторные (вызывают регрессию гипертрофированного миокарда и замедляют ремоделирование камер сердца) и вазопротекторные (замедляют процессы атеросклеротического поражения сосудов) эффекты иАПФ [16].

БРА присущи специфические свойства, используемые в лечении ренопаренхимных заболеваний: понижают системное и интрагломерулярное давление, снижают активность ренин-ангиотензиновой системы и симпатическую стимуляцию, увеличивают почечный плазматок, тормозят процессы склерозирования клубочков и пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшают суточную экскрецию белка [17, 18].

В последние годы продемонстрированы ренопротекторные эффекты бензодиазепиновых (дилтиазем) и фенилалкиламиновых (верапамил) БКК, такие как: улучшение функции эндотелия почечных капилляров, интенсификация синтеза клетками эндотелия оксида азота, брадикинина и простациклина Е, торможение синтеза эндотелина-1, стимулирующего пролиферацию мезангиального матрикса [19]. БКК способны снижать тонус почечных сосудов, уменьшать агрегацию тромбоцитов, тормозить образование свободных радикалов кислорода и стабилизировать проницаемость эндотелия сосудов для атерогенных фракций липопротеидов. Препараты этого класса снижают тонус прегломерулярных артериол, способствуют регрессии гипертрофии стенок артериол почек и обладают натрийуретическими свойствами.

Известно, что НПВС обладают выраженным антипротеинурическим свойством, позволяющим

снижать до 50% выраженность протеинурии. Этот эффект достигается за счет снижения проницаемости капилляров клубочков и их фильтрационной поверхности, а также интракапиллярного давления [20]. Помимо противовоспалительных свойств, НПВС обладают также и способностью уменьшать активность свободных радикалов кислорода, снижать активность ферментов, оказывающих прямое повреждающее воздействие на клубочки и интерстиций, тормозить агрегацию тромбоцитов [3, 21].

В конце 80-х и начале 90-х годов неселективные НПВС широко применялись в лечении гипертензивных больных ХГН с сохранной функцией почек, однако в последующем их использование в нефрологии было существенно ограничено ввиду доказанных нефротоксических эффектов, таких как: поражение интерстиция, транзиторная задержка натрия и воды, снижение ответа на диуретики, острая почечная недостаточность, АГ [3]. Проведенные в последние годы исследования показали, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных ХГН с одной стороны оказывают выраженный антипротеинурический эффект, а с другой – существенно не влияют на скорость КФ, экскрецию калия и натрия, величину артериального давления [22]. Не установлено развития этих нежелательных эффектов в лечении бактериальных инфекций мочевыводящих путей в течение 10-14 дней. Вместе с тем отсутствуют сведения об эффективности и безопасности длительного применения селективных НПВС при хронических заболеваниях почек. Оценка частоты развития нефрогенных эффектов НПВС у пациентов без почечной патологии (при остеоартрозе, ревматоидном артрите, реактивных артритов) показала, что при непродолжительном использовании селективного блокатора ЦОГ-2 нимесулида таковые наблюдались у 0,02-0,4% больных, в то время как неселективные НПВС вызывали почечные осложнения у 5%, а при наличии факторов риска частота увеличивалась до 20% [21].

Анализ побочных эффектов целебрекса (целекоксиба) при длительном и непрерывном приеме более 2 лет у пациентов с непочечной патологией показал, что отеки возникали у 2,1%, а АГ у 0,8% больных, причем частота их появления не зависела от дозы и продолжительности лечения [23]. Нимесулид в дозе 100-200 мг 2 раза в неделю даже при многомесячном лечении не оказывал неблагоприятных эффектов [22].

В рандомизированном исследовании, посвященном оценке влияния целекоксиба (5 дней по 400 мг, а затем еще 5 дней по 800 мг/сутки) и напроксена (1000 мг/сутки 10 дней) на функцию почек было показано, что прием последнего приводит к сни-

жению КФ, в то время как целекоксиб не влияет на величину данного показателя [24]. В 6-недельном сравнительном исследовании целекоксиба и рофекоксиба показано, что целекоксиб реже вызывал появление отеков и АГ, чем рофекоксиб [25]. Представленные данные позволили нам вернуться к обсуждению вопроса о целесообразности и роли высокоселективных НПВС в лечении ХГН без НС, исходя из их противовоспалительного и антипротеинурического механизмов действия. Вместе с тем, применение даже ЦОГ-2 специфических НПВС имеет существенные ограничения у пациентов с почечной патологией. В частности, наличие НС, гиповолемии, АГ, ХПН является факторами риска нефротоксических эффектов этих средств.

Среди больных ХГН с изолированным мочевым синдромом нарушения липидного обмена встречаются с частотой до 24%, а при НС – до 100%. Развитие гиперлипидемии при ХГН рассматривается сегодня с позиции фактора прогрессирования заболевания [26, 27], поскольку липопротеиды низкой и очень низкой плотности способны проникать в мезангий, оказывать повреждающее воздействие на структуры нефрона, потенцировать пролиферацию мезангиоцитов, способствовать накоплению основного вещества базальной мембраны, а реабсорбция липопротеидов в проксимальных канальцах содействует прогрессированию тубуло-интерстициального склероза [3]. С другой стороны, продолжительное существование гиперлипидемии приводит к развитию коронаросклероза. В этом контексте проблема острых и хронических форм ИБС у нормо- и особенно гипертензивных пациентов ХГН остается весьма актуальной.

Гиполипидемические препараты в настоящее время представлены разнородными группами средств, среди которых в ряду наиболее эффективных и безопасных стоят статины [26]. В экспериментах была показана способность ловастатина уменьшать степень инфильтрации макрофагами гломерул, выражать пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими цитокинов [3].

В нашей работе статины назначались при уровне холестерина крови более 5,2 ммоль/л. Статины выбраны с точки зрения клинической эффективности и способности снижать гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, понижать фибриноген плазмы, стабилизировать клеточные мембраны, угнетать АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, тормозить продукцию тромбоксана и снижать концентрацию 1-го ингибитора тканевого активатора пламиногена.

Активные формы кислорода в организме постоянно образуются активированными макрофага-

ми, моноцитами, нейтрофилами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, гломерулярным эпителием [28]. Витамин Е является одним из самых мощных факторов, обезвреживающих токсические продукты перекисного окисления липидов, стабилизирующий липидный состав и физиологическое состояние клеточной мембраны и защищающий ее от деструктивных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иАПФ, БРА, БКК, Д, Т и НПВС достоверно уменьшали степень протеинурии. Все использованные в работе гипотензивные средства снижали фибронектинурию, являющуюся важным критерием выраженности иммунного воспаления и показателем активности процессов интерстициального склерозирования. БРА, БКК, статины и рыбий жир оказывали гиполипидемический эффект. БРА и Т увеличивали скорость КФ. Т способствовал снижению концентрации Ф сыворотки крови.

Наиболее частыми побочными эффектами лечения были: для иАПФ – кашель, транзиторная азотемия и гиперкалиемия; для Д – головная боль; для НПВС – интерстициальный нефрит, гастроинтестинальные проблемы и задержка жидкости, увеличение сывороточной концентрации калия; для статинов – миопатия; для Т – нейтропения и повышенная кровоточивость.

В целом использованные в работе разнородные по химическому составу, фармакологическим группам и механизмам действия препараты оказывали благоприятное воздействие на различные неиммунные механизмы прогрессирования ХГН. В рамках настоящей работы не представилось возможным оценить влияние использованных препаратов на выживаемость пациентов ХГН и отдаленные результаты такой терапии. Вместе с тем остается не изученным вопрос о продолжительности лечения и терапевтических режимах препаратов, в особенности НПВС, Т и гиполипидемических средств с позиции их побочных эффектов. Кроме того, целесообразно в перспективе оценить эффективность и безопасность разных препаратов одного химического класса у пациентов с разными морфологическими типами ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пиріг Л, Дудар І, Таран О, Валецька Р. Лікування хворих на гломерулонефрит з анефротичним синдромом. *Ліки* 2004; (5): 17-20
2. Leendert CP. Glomerular hypertension – an underappreciated aspect of chronic rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16): 213-229
3. Тареева ИЕ. *Нефрология. Руководство для врачей.* Медицина, М.2000; 253-258
4. Nosrati SM, Khwaja S, Shahawy M, Massry SG. Effect of

angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases. *Am J Nephrol* 1997; 17(6): 511-517

5. Takeuchi J. Intraglomerular deposition of coagulation-fibrinolysis factors and a platelet membrane antigen in various glomerular diseases. *Nephrol* 1989; (51): 377-383.

6. Рябов СИ. *Нефрология. Руководство для врачей*. Спецлит, СПб. 2000; 18-24

7. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318(25): 1657-1666

8. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM. The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1988; (3): 363-368

9. Шилов ЕМ, Лесков ВП. Роль тромбоцитов и их продуктов в иммунопатологии гломерулонефрита. *Тер арх* 1984; (7): 134-139

10. Ishikawa H, Honjo A, Hayashi M et al. Effects of dipiridamole on proteinuria in chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Arzneimittel-Forsch* 1982; 32 (3): 301-309

11. Наточина ЮА. Тромбоциты при гломерулонефрите: от тромбоза к воспалению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1999; (6): 41-46

12. Гуревич ИГ, Лобанова ЕГ. Биохимическая фармакология дипиридамола: механизмы действия, клиническое применение. *Кардиология* 2000; (12): 87-91

13. Пинелис ВГ, Раздолькина ТИ, Сергеева ТВ и др. Агрегация тромбоцитов и уровень фибронектина в крови у детей с хроническим гломерулонефритом. *Урология и нефрология* 1995; (4): 17-19

14. Лукьянов СВ, Белоусов ЮБ. *Клиническая фармакология курантила (дипиридамола)*. Берлин-Хем, М. 1998

15. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ, Краснова ТН. *Лечение гломерулонефритов*. Novartis pharma services, М. 2000; 5-10

16. Шестакова МВ, Кутырина ИМ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при заболеваниях почек. *Кардиология* 2002; (9): 74-79

17. Глезер МГ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. *Клин геронтология* 1996; (1): 11-15

18. Кутырина ИМ, Тареева ИЕ, Герасименко ОИ и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек. *Тер арх* 1995; (5): 20-24

19. Добронравов ВА, Царьков ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; (1): 7-21

20. Насонов ЕЛ. Ингибиторы циклооксигеназы-2: современная концепция. *Тер архив* 1999; (11): 54-57

21. Иванов Д, Фурманова В. Селективні інгібітори ЦОГ-2: чи є можливість їх безпечного застосування в нефрології. *Ліки* 2003; (2): 15-17

22. Шулутко БИ, Макаренко СВ. Гломерулонефрит в XXI веке. Часть 2. Лечение гломерулонефритов. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 2002; (2): 19-28

23. Дзяк ГВ, Викторов АП, Гришина ЕИ. *Нестероидные противовоспалительные препараты*. Морион, К. 1999; 18-32

24. Дядык АИ, Багрий АЭ, Шпилева НИ, Арутинова НЗ. *Нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтической практике. Методические рекомендации*, Д. 2003; 3-7

25. Plieva OK, Kozlovskaya IV, Kutyrina IM et al. The antiproteinuric effect of selective COX-2 inhibitor meloxicam in patients with glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; (16): A.62

26. Смирнов АВ. Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; (2): 8-14

27. Смирнов АВ. Характеристика дислиппротеидемий у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; (3): 76-83

28. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть 1. *Нефрология* 2001; (1): 19-26

29. Кириченко АА. Механизм действия и клиническое применение тиклида. *Клин фармакол терапия* 1997; (6): 79-82

Поступила в редакцию 07.08.2004 г.