

шении этот участок не абсорбирует краситель, и на фоне равномерной окраски выявляется розовый неокрашенный участок слизистой двенадцатиперстной кишки, что позволяет прицельно взять биоптаты (рис. 10).

Таким образом, применение метиленового синего с эмульсией эспумизана способствует повышению качества осмотра (за счет быстрого очищения желудка от слизи), выявлению ранней, невидимой при обычной эндоскопии патологии. Хромозендоскопия с эспумизаном должна стать неотъемлемой частью

эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ. Противопоказаний нет. Метиленовый синий разрешен к применению в эндоскопии [3]. Метиленовый синий и эспумизан не имеют побочных действий, плохо всасываются из ЖКТ.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Романов В.А. Альманах эндоскопии. – 2002. – Vol. 1. – P. 100–108.
2. Щербаков П.Л., Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М. // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 3. – С. 3–6.
3. Хромогастроскопия с метиленовым синим в диагностике антрального гастрита у детей: инструкция на метод. – МЗ РБ, 2003. – С.1–4.

Е.Л.Трисветова

Нефропротекция ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом при артериальной гипертензии

Белорусский государственный медицинский университет

Значение повышенного артериального давления (АД) как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений доказано во многих клинических исследованиях [1]. Положительная тенденция в виде стабилизации или снижения среднего систолического давления на фоне лечения отмечена во многих европейских странах с середины 80-х гг.

прошлого столетия [2]. Вместе с тем, тяжесть артериальной гипертензии (АГ), прогноз жизни и выбор лекарственных средств для ее лечения определяет не только уровень повышения АД у пациентов, но и наличие или отсутствие поражения органов-мишеней (ПОМ), а также ассоциированных клинических состояний [3]. Установлено, что прогрессирующее

ухудшение функции почек увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного прогноза. Частота развития инфаркта миокарда или фатальной ишемической болезни сердца (ИБС) при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составляет 5,3%, при снижении этого показателя < 60 мл/мин/1,73 м² она достигает 10,1%; частота инсульта составляет 2,8 и 7,5% соответственно; общая смертность – 8,1 и 23%; частота всех событий: смерть от любых причин и сердечно-сосудистые катастрофы – 13,2 и 30,1% [4].

При выборе антигипертензивных средств ориентируются преимущественно на признаки поражения сердца в виде гипертрофии миокарда и дисфункции левого желудочка. Нефропротективные свойства антигипертензивного препарата, к сожалению, рассматривают редко, поскольку недооценивают вклад хронической почечной недостаточности в структуру смертности пациентов с АГ. Вместе с тем, за последние десятилетия доля терминальной почечной недостаточности среди причин смерти пациентов с АГ возросла [5]. В странах Европы у 10-15%, в США у 25–30% всех пациентов с АГ диагностируют почечную недостаточность с показаниями к почечной заместительной терапии [4]. Отмечено, что терминальная стадия хронической

почечной недостаточности (ХПН) в 15 раз повышает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и смерти (рис.1). Достижение увеличения продолжительности жизни у пациентов с АГ и профилактики прогрессирующего необратимого поражения почек возможно при патогенетическом лечении.

Известно, что почки являются частью микроциркуляторной системы организма и влияют на формирование сердечно-сосудистых осложнений. К важнейшим функциям почек относят длительный механизм регуляции системного АД за счет выведения разных объемов воды и натрия. В этом процессе принимает участие ренин-ангиотензин-алдостероновая система (РААС), а также вазоконстрикторы (эндотелин, тромбоксан) и вазодилаторы (простагландины, кинины), локально синтезирующиеся клетками юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) в ответ на изменение давления в приносящей артериоле клубочка и сдвиги концентрации ионов натрия в дистальном извитом канальце [6].

В норме при транзиторном повышении АД не происходит повреждения клубочков, поскольку внутриклубочковое гидростатическое давление не повышается благодаря вазоконстрикции пре- и постгломерулярных артериол. Повышение АД приводит к некоторому увеличению

скорости клубочковой фильтрации, в результате возрастает скорость тока ультрафильтрата по канальцам, снижается скорость реабсорбции ионов натрия клетками проксимального отдела извитого канальца и петли Генле. Повышение концентрации ионов натрия в дистальном извитом канальце стимулирует активацию выделения вазоконстрикторов, оказывающих влияние на приносящую артериолу. Спазм приносящей артериолы приводит к нормализации давления в капиллярах клубочка и скорости клубочковой фильтрации [7]. В случае превышения АД выше критического уровня (160 мм рт.ст.) и истощения механизмов саморегуляции в клубочках увеличивается гидростатическое давление, развивается гиперфильтрация, протеинурия и, как следствие, происходит повреждение клубочков (рис.2).

К механизмам повреждения клубочков при АГ относится нарушение функции эндотелия. Продукцируемый эндотелием оксид азота является важным звеном в почечном контро-

ле внеклеточного объема жидкости и АД вследствие влияния на вазодилатацию и натрийурез. Биодоступность оксида азота уменьшается при почечной дисфункции, запускающей каскад патологических реакций в организме, включающих повышенное образование супероксидных радикалов, инактивирующих оксид азота. Снижение вазодилаторной реакции в ответ на действие оксида азота усиливает вазоконстрикцию в эфферентных артериолах клубочков в большей степени, чем в афферентных, в результате происходит более существенное повышение внутриклубочкового давления.

Нарушению функции почек способствуют гиперплазия и гипертрофия мезангиальных клеток клубочков, повышение активности синтеза цитокинов, участвующих в процессах воспаления и избыточного образования мезангиального матрикса. Стимулируется продукция ренина, под влиянием которого происходит повышение синтеза ангиотензин-превращающего фермента (АПФ),

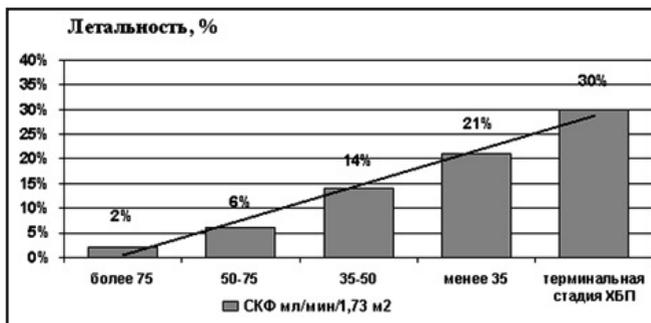


Рис. 1. Соотношение летальности и уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при хронических болезнях почек (ХБП)

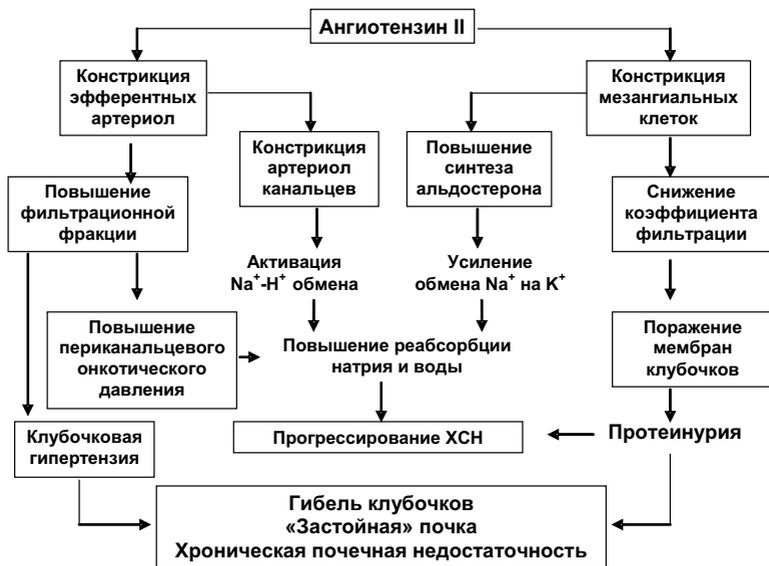


Рис. 2. Влияние ангиотензина II на развитие хронической почечной недостаточности

локально в капиллярах клубочков – ангиотензина II, вызывающего спазм выносящей артериолы. В системном кровотоке ангиотензин II оказывает вазоконстрикторный эффект на артериолы большого круга кровообращения и усиливает секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечников.

Таким образом, хроническая гиперактивация РААС, симпатoadrenalовой системы (САС) приводит не только к повышению внутриклубочкового давления и гиперфльтрации, но и к увеличению проницаемости для макромолекул, стимуляции фибринолиза и оксидативному стрессу. Образовавшиеся окислители усиливают активацию лейкоцитов

и оказывают прямое повреждающее действие на эндотелиоциты почечных сосудов [8, 9]. Протеинурия обладает прямым нефротоксическим действием: реабсорбция белка в проксимальных канальцах приводит к тубулоинтерстициальному повреждению. Ранним маркером эндотелиальной дисфункции капиллярной сети клубочков является микроальбуминурия – 30–300 мг/сут.

Частота микроальбуминурии при АГ составляет 4,1–38%, в одной трети случаев прогрессирование поражения почек приводит к протеинурии (экскреция белка более 300 мг/сут). К факторам, влияющим на развитие протеинурии, относят значительное уменьшение

количества клеток почечного клубочка, повреждение клеток, изменения мезангиального матрикса, тотальный склероз.

Таким образом, гипертензивную нефропатию диагностируют в случае появления микроальбуминурии с/без снижения клиренса креатинина <60 мл/мин или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [2, 3].

Клиническими исследованиями доказано, что с целью профилактики или замедления прогрессирования гипертензивной нефропатии необходимо поддерживать низкий уровень АД. Считается, что АД 130/85 мм рт.ст. обеспечивает нормальную СКФ, поэтому именно к такому уровню АД необходимо стремиться, чтобы предотвратить повреждение почек. Целевым уровнем АД у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации является АД $<130/80$ мм рт.ст., при наличии протеинурии – $<125/75$ мм рт.ст. [1, 4].

В многочисленных исследованиях показано, что жесткий контроль АД позволяет достичь замедления прогрессирования хронических заболеваний почек, уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов с АГ и нефропатией. Согласно результатам метаанализа BPLTTC-2003 (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration) четыре класса антигипертензивных препаратов, влияющих на различные системы:

ингибиторы АПФ (иАПФ), диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, показали одинаковую эффективность в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых событий. Метаанализ включал результаты 14 крупных рандомизированных контролируемых исследований, опубликованные в 2000–2003 гг.: AASK, ABCD-N, ALLHAT, ANBP2, CONVINCЕ, ELSA, IDNT, JMIC-B, LIFE, NICOLE, PROGRESS, RENAAL, SCOPE, SHELL [10].

Все современные антигипертензивные препараты, эффективно снижая АД, уменьшали протеинурию и стабилизировали фильтрационную функцию почек. Вместе с тем, ни одна из групп по своему нефропротективному действию не превзошла группу иАПФ (табл.).

При одинаковом снижении АД на фоне применения различных антигипертензивных препаратов иАПФ обладают максимальной степенью уменьшения протеинурии [12]. Помимо антипротеинурического эффекта иАПФ снижают внутриклубочковое давление и оказывают антипролиферативное действие на мезангиальный матрикс (рис. 3).

В одном из ранних (1982) исследований MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) доказана четкая взаимосвязь повышения систолического и диастолического АД, степе-

Таблица. Сопоставление эффективности антигипертензивных препаратов по влиянию (% в год) на функциональное состояние почек у пациентов с сахарным диабетом

Препарат	Δ%		
	Среднее АД	Протеинурия	СКФ
Плацебо	- 2	+ 39	- 8
β-адреноблокаторы/диуретики	- 10	- 20	- 9
Дигидропиридиновые БКК: -короткого действия	- 12	+5	- 48
	- 13	+ 2	- 8
Недигидропиридиновые БКК	- 17	- 30	+ 2
иАПФ	- 17	- 48	- 1
БРА	- 15	- 38	- 1

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

ни АД, ее длительности и относительного риска развития терминальной стадии ХПН (рис. 4) [11]. Уровень АД более 130/85 мм рт.ст. сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза, неконтролируемая АД (АД ≥ 180/100 мм рт.ст.) – в 10–25 раз. При сочетании АД и сахарного диабета (СД) этот риск увеличивается в 30 раз в случае повышения АД до 160/100 мм рт.ст. Риск развития почечной недостаточности в 5-6 раз выше у пациентов, страдающих одновременно СД и АД, чем при наличии какого-либо одного из этих заболеваний.

Значение ингибиторов АПФ в нефропротекции на разных моделях поражения почек, в т.ч. нефропатии при АД, установили в эксперимен-

те в 80-х гг. прошлого столетия. В 1985 г. появились первые сообщения о том, что наряду со снижением системного АД ингибиторы АПФ уменьшают микроальбуминурию у пациентов сахарным диабетом I типа [13, 14].

Убедительные данные, подтверждающие нефропротективную активность иАПФ, не зависящую от антигипертензивного действия при диабетической и недиабетической нефропатии, получены во многих двойных плацебоконтролируемых или сравнительных исследованиях [15, 16]. Метаанализ 12 плацебоконтролируемых исследований (2001), в которых изучалась эффективность различных иАПФ у больных СД I типа, с нормальным АД и микроальбуминурией (MDNSG,

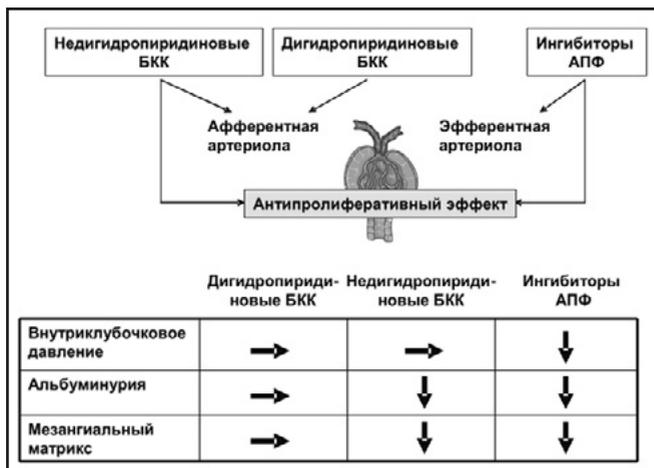


Рис. 3. Влияние иАПФ и дигидропиридиновых и недигидропиридиновых БКК на внутриклубочковое давление, альбуминурию, мезангиальный матрикс

Относительный риск развития терминальной ХПН

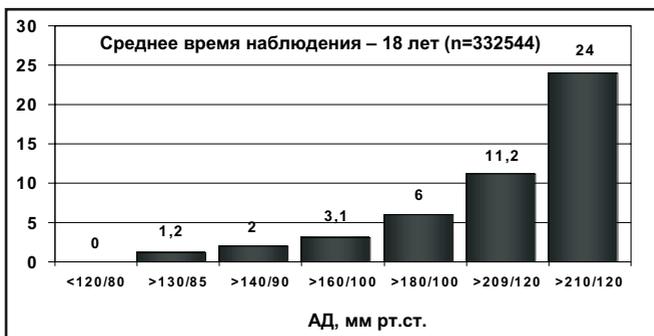


Рис. 4. Зависимость риска развития терминальной стадии ХПН от повышения АД (исследование MRFIT)

ESPRIT, PRIMA, ATLANTIS и др.), показал, что препараты этой группы (каптоприл, лизиноприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл) снижают риск прогрессирования микроальбуминурии до протеинурии в среднем на 62%, а также в 3 раза увеличивают вероятность ее регресса до нормоальбуминурии.

Нефропротективные свойства лизиноприла доказаны результатами международного клинического двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EUCLID (The

EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes). Изучение влияния раннего назначения лизиноприла на прогрессирование патологии почек проводили в 18 европейских центрах у 530 пациентов с СД I типа с нормоальбуминурией (85%) и микроальбуминурией (15%) без АГ; 265 человек были рандомизированы в группу лизиноприла и 265 – в группу плацебо.

По окончании двухлетнего наблюдения у пациентов, получавших лизиноприл, по сравнению с пла-

цебо отметили снижение общей экскреции альбумина на 18%, при исходной микроальбуминурии выявлено уменьшение на 49,7%. Таким образом, в ходе исследования EUCLID была доказана способность ингибитора АПФ лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической **нефропатии у лиц без АГ**. При этом наибольшие нефропротективные свойства проявлялись именно на стадии микроальбуминурии. Результаты исследования показали, что исходный уровень альбуминурии является предиктором эффективности терапии [17].

В этом же исследовании оценивали влияние терапии на развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии. В группе лизиноприла отметили снижение риска развития прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% ($p=0,05$), а максимальный протективный эффект наблюдали у лиц с компенсированным сахарным диабетом.

У лиц с СД II типа, нефропатией и АГ при снижении АД на фоне лечения лизиноприлом также отмечали снижение экскреции альбумина. В клиническом исследовании BRILIANT сопоставляли эффективность лизиноприла и нифедипина SR у пациентов с СД II типа с микроальбуминурией и АГ. Результаты наблюдения в течение года показали,

что при одинаковом эффективном антигипертензивном влиянии препаратов значимое снижение экскреции альбумина определялось в одной группе – пациентов, получавших лизиноприл [18].

Сравнительное изучение влияния иАПФ и β -блокатора на протеинурию продемонстрировано в исследовании, выполненном F. S. Nielsen et al. Пациенты с СД II типа, протеинурией и АГ были рандомизированы в группу лизиноприла и группу ателолола. Среднее АД достоверно снижалось на фоне лечения в обеих группах, тем не менее, уменьшение протеинурии существенно различалось: в группе лизиноприла она составила 55% от исходного значения, в группе ателолола – 15% [19]. Теми же авторами отмечено, что наряду с уменьшением протеинурии лизиноприл достоверно улучшал показатели функции эндотелия, на фоне лечения ателололом таковые изменения не определялись [20].

И.Е. Чазова и соавт. изучали антигипертензивную эффективность и влияние на функцию почек 16–18-недельной терапии лизиноприлом у 58 пациентов (средний возраст $55,0 \pm 1,5$ года) с АГ I и II степени. Исходно СКФ составляла $98,7 \pm 4,5$ мл/мин, средний уровень микроальбуминурии у 72% пациентов – $45,3 \pm 6,0$ мг/сут. Дозу лизиноприла титровали для достижения целевого уровня АД, в случае

неэффективности монотерапии добавляли 12,5 мг гипотиазид.

Снижение систолического и диастолического давления отметили на 2–4-й неделе лечения лизиноприлом либо его комбинацией с гипотиазидом, а стабилизацию антигипертензивного эффекта – к 8–16-й неделе. Уровень микроальбуминурии снизился в 2 раза ($28,6 \pm 3,9$ мг/сут; $p < 0,001$), СКФ у лиц со сниженным показателем возросла с $80,8 \pm 2,6$ до $97,7 \pm 3$ мл/мин ($p < 0,001$). В случае исходной компенсаторной гиперфльтрации, также обуславливающей прогрессирование нефроангиосклероза, СКФ снизилась с $145,7 \pm 5,1$ до $120,2 \pm 7,3$ мл/мин ($p = 0,005$). Реабсорбция на фоне лечения не изменилась, снижение уровня микроальбуминурии либо нормализация показателя отмечены у всех пациентов [21].

Результаты исследования показали, что у лиц с АГ наряду с эффективным антигипертензивным влиянием применение лизиноприла сопровождалось уменьшением микроальбуминурии и нормализацией СКФ. Разнонаправленное влияние препарата на СКФ у лиц с исходно сниженным или повышенным значением показателя убедительно доказывает нефропротективные свойства лизиноприла, независимые от снижения АД.

Лизиноприл (**Диротон**, ОАО «Гедеон Рихтер») относится к препаратам

первой линии выбора для нефропротекции, поскольку обладает свойством блокировать эффекты внутрипочечного ангиотензина II. Основное действие лизиноприла достигается блокадой плазменного и тканевого АПФ. Эффект 10 мг лизиноприла на плазменную концентрацию ангиотензина II, активность АПФ, снижение активности ренина плазмы и уровня альдостерона начинается через 2–3 ч и достигает максимальной степени через 6–8 ч. Ингибирование лизиноприлом активности АПФ сохраняется от 12 до 24 ч.

В отличие от большинства других иАПФ лизиноприл не подвергается биотрансформации для образования активных метаболитов, а также не содержит сульфгидрильной группы, вызывающей нежелательные реакции в виде нейтропении и протеинурии.

Другие иАПФ являются неактивными веществами, или пролекарствами; после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза и этерификации они превращаются в активные диацидные метаболиты. Активация пролекарства при нарушениях функции печени и изменениях печеночного кровотока может быть в значительной степени замедлена, к тому же происходит взаимодействие с препаратами, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени, а также с алкоголем.

Лизиноприл экскретируется почками в неизменном виде за счет канальцевой секреции с последующей частичной реабсорбцией. В быструю фазу элиминации период полувыведения составляет 12,6 ч. Вторая фаза элиминации, обусловленная временем связывания с АПФ – около 30 ч. Состояние стабильной равновесной концентрации наступает на 2-3-и сут постоянного приема препарата. Поскольку клиренс **лизиноприла** коррелирует с клиренсом креатинина, по мере снижения последнего уменьшается и выведение лизиноприла [22].

В клинических исследованиях установлены следующие эффекты лизиноприла при нефропатиях:

- усиление диуреза и натрийуреза;
- повышение уровня калия;
- ренопротекция: снижение внутриклубочкового давления за счет дилатации эфферентных артериол, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса;
- увеличение кровотока в мозговом слое почек;
- уменьшение проницаемости клубочкового фильтра за счет сокращения мезангиальных клеток;
- торможение миграции макрофагов.

Эффективность применения лизиноприла при нефропатиях определяется длительностью блокады почечного ангиотензина II, вследствие чего рекомендуется раннее назначение препаратов в фазу сохраненной функции почек. Постоянное применение препарата при условии хорошей переносимости позволит удлинить сроки компенсации функционального состояния почек.

Следует помнить, что длительное использование препаратов иАПФ у некоторых пациентов сопровождается эффектом «ускользания», проявляющимся ослаблением антигипертензивного и нефропротективного действия. В этом случае назначают блокаторы рецепторов А II, нефропротективные свойства которых сопоставимы с иАПФ [23].

Таким образом, нефропротекция является важным направлением лечения АГ. Достижение целевого уровня АД необходимо для предупреждения либо замедления прогрессирования поражения почек, вместе с тем при выборе антигипертензивного препарата следует учитывать его органопротективные свойства. Применение лизиноприла как препарата выбора при недиабетической и диабетической нефропатии позволит улучшить прогноз жизни пациента с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESC Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force on cardiovascular disease prevention in clinical practice// Eur. J. Cardiovasc. Prevention and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 4. (Suppl. 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
3. ВНОК: Национальные клинические рекомендации. М. Силсила-Полиграф, 2008. – С. 20-56.
4. Weiner D.E., Tighiouart H., Amin M.G. et al.// J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1307–1315.
5. Epstein M., Parving H.H., Ruilop L.M.// Blood Pressure. – 1997. – Vol. 6. – P. 52–57.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., 2000. – 240 с.
7. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al.// Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 203–210.
8. Braam B.// Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276. (Pt 2). – P. 1551–1561.
9. Nguyen-Khoa T., Massy Z.A., Witko-Sarsat V. et al.// Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 263. – P. 804–809.
10. Mac Mahon S. Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration – Second cycle of analyses. Abstracts of the 13th meeting of hypertension. June 13-17, 2003; Milan, Italy.
11. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al.// JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 421–426.
12. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice// Int. J. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62. (1). – P. 97–108.
13. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data// Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 370–379.
14. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C. et al.// JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 270–279.
15. Wenzel R.// Drugs. – 2005. – Vol. 65. (Suppl. 2). – P. 29–39.
16. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on ACE-inhibitors in cardiovascular disease// Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1454–1470.
17. Chaturvedi N., Stevenson J., Fuller J.H. et al.// Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1787–1792.
18. Agardh C.D., Garcia-Puig J., Charbonnei B. et al.// J. Hum. Hypertension. – 1996. – Vol. 10. – P. 185–192.
19. Nielsen FS., Rossing P., Gall M.A., Skott P. et al.// Diabetes. – 1997. – Vol. 46 (7). – P. 1182–1188.
20. Nielsen FS., Rossing P., Gall M.A., Skott P., et al.// Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1997. – Vol. 57(5). – P. 427–434.
21. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (результаты исследования ИРИС)// Системные гипертензии. – 2005. – 07/1:www.consilium-medicum.com/.
22. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под общ. ред. А.Г. Гилмана. В 4-х т.: кн. 2-я. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
23. Ruilope L.M., Jakobsen A., Heroy J. et al.// Medscape. J. Med. – 2008. – Vol. 26. (Suppl. 10). – P. 5.