

СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕНОПРОТЕКТОРНАЯ И ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ И НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ БЕЗ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

И.В. Мухин

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького

Ключевые слова: ренопротекторная и гипотензивная эффективность, дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, хронический гломерулонефрит.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является наиболее частой причиной артериальной гипертензии (АГ) среди почечных заболеваний, а ее частота у пациентов с сохранной функцией почек колеблется от 43 до 87% [1—3, 10].

Считается, что при ренопаренхимной АГ с мочевым синдромом изолированное назначение блокаторов кальциевых каналов (БКК) позволяет достичь оптимального целевого уровня давления (ЦУД) у 70—80% больных [12, 15]. До настоящего времени вопросы предпочтительного применения дигидропиридиновых (ДБКК) или недигидропиридиновых (НБКК) блокаторов кальциевых каналов при ХГН с целью достижения максимального ренопротекторного и оптимального гипотензивного эффектов остаются предметом дискуссии [7, 18, 22].

Цель настоящей работы заключалась в сравнительной ренопротекторной и гипотензивной эффективности ДБКК и НБКК у гипертензивных больных с ХГН без нефротического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 48 гипертензивных больных с ХГН без нефротического синдрома. Критериями включения в исследование служили: наличие клинических, лабораторных и морфологических признаков ХГН, АГ, сохранная функция почек. Причинами, исключающими участие в исследовании, были: хроническая почечная недостаточность (ХПН), нефротический синдром, хроническая сердечная недостаточность, гипер-

плазия предстательной железы, отеки нижних конечностей, непереносимость БКК.

Исследование включало несколько этапов. Во время подготовительного этапа осуществляли отбор пациентов согласно вышеуказанным критериям, госпитализацию их в стационар, обследование (клинико-лабораторное, сонографическое, рентгенологическое и морфологическое), отмену лекарственных препаратов, которые пациенты получали на предыдущем этапе лечения. До лечения, через 3 нед после его начала (на этапе выписки из стационара) и на этапе финального обследования при завершении исследования, изучали суточную протеинурию (СП), при помощи пробы Реберга—Тареева подсчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), при помощи аппарата Короткова измеряли артериальное давление (АД).

На втором этапе больных распределяли в группы наблюдения по принципу максимальной однотипности. В 1-ю группу были включены 12 пациентов, которым назначали ДБКК (ретардные формы нифедипина 20—40 мг/сут или амлодипин 10 мг/сут), во 2-ю — 16 больных, получающих НБКК: изоптин-ретард или дилтиазем 240—480 мг/сут. Третья группа (13 больных) получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл 20—40 мг/сут или периндоприл 8—16 мг/сут, или лизиноприл 20—40 мг/сут) (первый контроль). Четвертая группа состояла из 7 пациентов с естественным течением заболевания, которые отказались от лечения или принимали его нерегулярно

(второй контроль). Характеристика больных представлена в табл. 1, из которой следует, что группы больных не различались по полу, тяжести АГ и морфологическому варианту ХГН. Межгрупповые различия касались возраста больных, возраста в начале заболевания и продолжительности ХГН до начала настоящего исследования.

Доза гипотензивного препарата определялась индивидуальной переносимостью и величиной АД. За величину ЦУД принимали: при СП до 1 г/сут — 130/85 мм рт. ст., при более выраженной потере белка — 125/75 мм рт. ст.

После выписки из стационара ограничивались ежегодным обследованием в условиях клиники. Средняя продолжительность исследования составила 2,6 года.

Статистическую обработку материала выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с использованием критериев Стьюдента (t , для параметрических показателей) и Пирсона (χ^2 , для непараметрических). Статистически значимые различия определяли при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика СП до лечения, через 3 нед после начала лечения и на этапе окончания исследования

представлена на рис. 1. В 1-й группе статистически достоверных различий между величинами этого показателя до лечения и в конце исследования не получено, хотя прослеживалась тенденция к его увеличению. У пациентов 2-й группы наблюдали статистически достоверное снижение СП. В 3-й группе наблюдали отчетливый антипротеинурический эффект ИАПФ, однако его начало было отсроченным во времени. Постепенное развитие эффекта в течение 1,5—2 мес от начала лечения согласуется с данными литературы [20]. В 4-й группе установлен достоверный прирост СП.

В последние годы протеинурию принято рассматривать с позиции фактора, негативно влияющего на прогрессирование ХГН [13]. Снижение СП под влиянием НББК и ИАПФ, наоборот, свидетельствует о включении механизмов, противодействующих прогрессированию заболевания [16, 17]. Вместе с тем, выявленные различия между подклассами БКК требуют проведения продолжительных исследований с включением большего числа пациентов, что позволило бы оценить влияние терапии БКК на сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН), кумулятивную и почечную выживаемость.

Динамика СКФ до лечения, через 3 нед после начала лечения и на завершающем этапе исследова-

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Группа больных			
	1-я (n = 12)	2-я (n = 16)	3-я (n = 13)	4-я (n = 7)
Возраст больных (M ± m), годы	37,5 ± 0,4	36,2 ± 0,2 ¹⁾	33,6 ± 0,2 ²⁾⁴⁾	37,4 ± 0,4 ⁵⁾⁶⁾
Возраст в начале заболевания (M ± m), годы	32,1 ± 0,3	33,1 ± 0,1	30,3 ± 0,4 ²⁾⁴⁾	34,1 ± 0,5 ³⁾⁵⁾⁶⁾
Продолжительность ХГН до начала настоящего исследования (M ± m), годы	5,1 ± 0,1	4,2 ± 0,2 ¹⁾	4,0 ± 0,5 ²⁾	3,9 ± 0,2 ³⁾
Пол больных, м / ж	10 / 2	9 / 7	7 / 6	5 / 2
Критерий достоверности различий и уровень достоверности	$\chi^2 = 3,1, P = 0,51$			
АГ:				
латентная	7 (58,3)	5 (41,7)	5 (38,5)	3 (42,8)
стойкая	4 (33,3)	7 (43,7)	7 (53,8)	3 (42,8)
не корригируемая	1 (8,3)	4 (25,0)	1 (7,7)	1 (14,3)
Критерий достоверности различий и уровень достоверности	$\chi^2 = 3,7, P = 0,49$			
Морфологические варианты ХГН:				
мезангиопролиферативный	10 (83,3)	11 (68,7)	9 (69,2)	5 (71,4)
мезангиокапиллярный	1 (8,3)	3 (18,7)	2 (15,4)	1 (14,3)
фокальный сегментарный склероз-гиалиноз	1 (8,3)	2 (12,5)	2 (15,4)	1 (14,3)
Критерий достоверности различий и уровень достоверности	$\chi^2 = 1,03, P = 0,9$			

Примечание. Статистически достоверны различия между значениями показателей:

¹⁾ в 1-й и 2-й группе; ²⁾ в 1-й и 3-й; ³⁾ в 1-й и 4-й; ⁴⁾ в 2-й и 3-й; ⁵⁾ в 2-й и 4-й; ⁶⁾ в 4-й и 4-й группе.
В скобках указано количество больных в процентах.

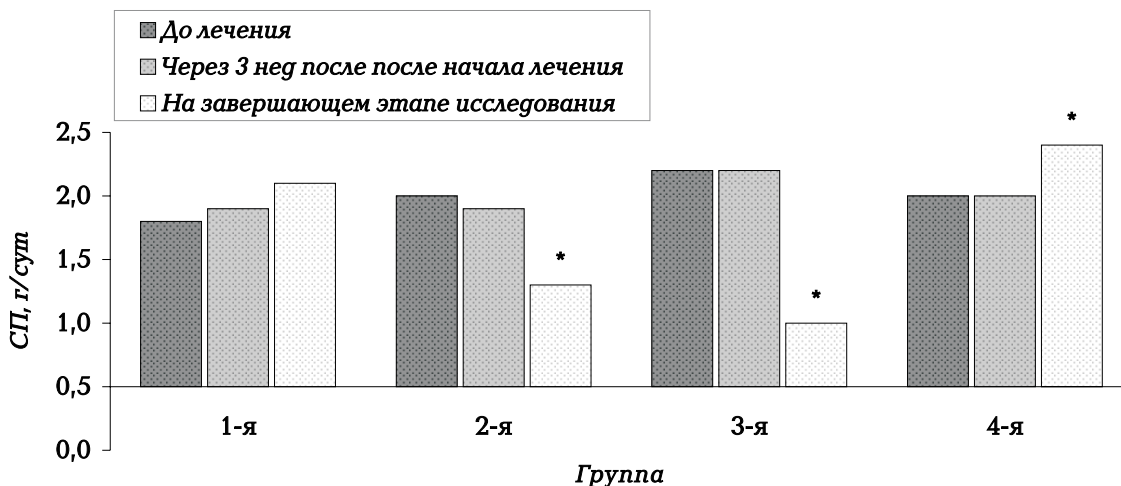


Рис. 1. Динамика СП

* Статистически достоверные различия до и после лечения

ния представлена на рисунке 2. В 1-й группе наблюдалось статистически значимое снижение СКФ к концу исследования, указывающее на ухудшение функциональной способности почек, дальнейшее прогрессирование нефросклеротических процессов и приближение стадии ХПН. Во 2-й группе темпы снижения этого показателя по сравнению с 1-й были не столь выраженными. На конечном этапе обследования разница между величиной СКФ в 1-й и 2-й группах составила 12 мл/мин, что свидетельствует о более выраженном ренопротекторном потенциале НБКК. ИАПФ оказались более эффективными, чем оба субкласса БКК, в плане предотвращения снижения СКФ. Наихудшие результаты получены у пациентов 4-й группы.

Лечение по-разному влияло на ежегодные темпы снижения СКФ. В 1-й группе ежегодное снижение показателя составило 7,5, во 2-й — 5,0, в 3-й — 1,2, в 4-й — 10,0 мл/мин, что указывает на максимальные темпы снижения СКФ и функциональной способности почек у пациентов с естественным течением заболевания при отсутствии коррекции АД (4-я группа). ДБКК оказывали явно недостаточное тормозящее влияние на темпы снижения

СКФ, несмотря на имеющиеся в литературе сообщения об улучшении функции почек при длительном применении ДБКК [1]. НБКК в этом плане имели некоторое преимущество. Наилучшие результаты получены в группе больных, получавших ИАПФ.

Благодаря способности НБКК не только ограничивать негативное влияние системного АД на почки, но и снижать внутривисочковую гипертензию, гидростатическое филтрационное давление и пассаж протеинов через базальную мембрану клубочка, их ренопротекторный потенциал, по мнению исследователей является более высоким, чем у ДБКК, поскольку воздействие на афферентные артериолы у них более выражено, чем на эфферентные [5, 6, 8]. Гипотетически такая особенность ДБКК является причиной повышения почечного гидростатического давления и увеличения в связи с этим протеинурии [11]. Некоторые исследователи полагают, что неблагоприятное влияние ДБКК на внутривисочковую гемодинамику в значительной степени может нивелироваться за счет их мощного гипотензивного эффекта [14]. По мнению Е.П. Свищенко (2005), конечный результат оп-

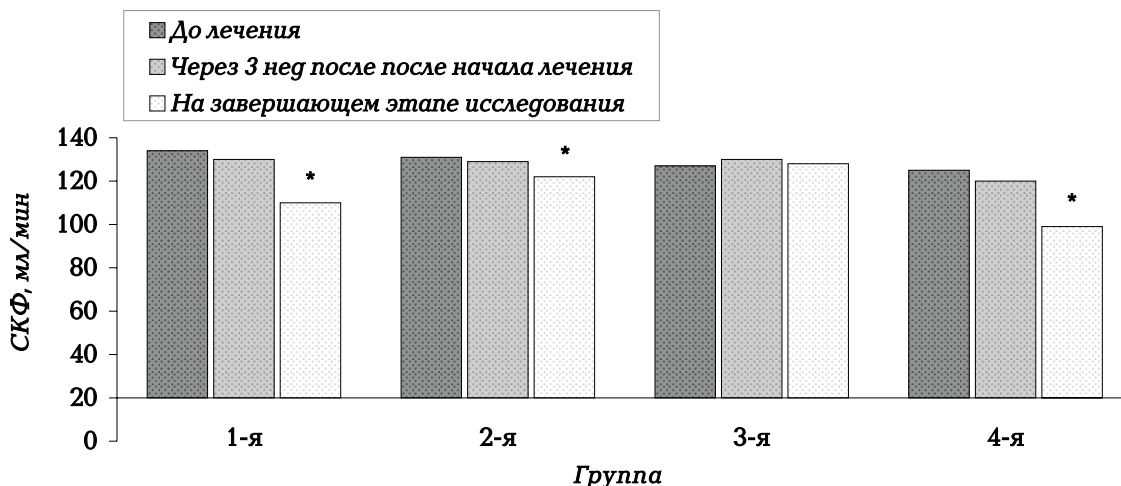


Рис. 2. Динамика СКФ

* Статистически достоверные различия до и после лечения

ределяется балансом гемодинамических сил: с одной стороны — снижением системного АД и последующим вазоконстрикторным ауторегуляторным ответом приводящей артериолы, с другой — прямым вазодилатирующим действием препарата на артериолу [11].

Частота достижения ЦУД к концу исследования была следующей: в 1-й группе — 58,3%, во 2-й — 56,3, в 3-й — 61,5%. Полученные результаты свидетельствуют о приблизительно равной частоте достижения ЦУД в группах пациентов, получавших НБКК и ДБКК, и большей эффективности ИАПФ.

Влияние лечения на частоту наступления конечных точек представлено в табл. 2, из которой следует, что за период наблюдения на фоне терапии НБКК реже развивалась ХГН, чем в группе больных, получавших ДБКК. Наименьшую частоту сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и формирования ХГН зафиксировано в группе пациентов, получавших ИАПФ, что также указывает на преимущества ИАПФ перед БКК у почечных больных. В группе контроля через 2,6 года у 57,1% (!) больных развилась ХГН.

Некоторые ведущие нефрологи считают, что БКК не должны рассматриваться в качестве препарата первой линии при АГ у больных с ХГН, поскольку они уступают ИАПФ как по гипотензивному, так и по ренопротекторному эффектам [11, 18, 21]. В соответствии с рекомендациями экспертов Национального фонда почек США (2004), ДБКК эффективны у больных с патологией почек без протеинурии, а при наличии последней предпочтительнее использовать ИАПФ или БРА [11]. По мнению других исследователей, ДБКК могут лишь ограниченно применяться в нефрологии в качестве монотерапии из-за специфических эффектов в отношении почечной гемодинамики, сопряженной с риском усугубления внутриклубочковой гипертензии и неблагоприятным влиянием на темпы прогрессирования ХГН [3].

В комбинированной терапии у больных гломерулярными заболеваниями представляется возможным использование БКК как одного из компонентов комбинации с ИАПФ (или БРА) и диуретиком [7, 13, 19].

В отношении предпочтительного назначения ДБКК или НБКК при заболеваниях почек, сопровождающихся протеинурией, однозначного ответа нет. Согласно одним данным, ДБКК нарушают ауторегуляцию и почечную гемодинамику, увеличивая потерю белка с мочой за счет усиления тонуса эфферентной артериолы, в связи с чем часть исследователей не рекомендуют длительное использование их у пациентов с протеинурическими заболеваниями почек [1, 9]. По некоторым данным, нифедипин усиливает дилатацию афферентной артериолы и, таким образом, способствует «переносу» системного АД на капилляры клубочка. Согласно другим сведениям, этот препарат не оказывает негативного влияния на уровень протеинурии и не влияет на скорость прогрессирования ХГН [4, 15]. Считается, что НБКК группы верапамила и дилтиазема практически не влияют на почечную ауторегуляцию и тонус приводящей артериолы клубочка, а при длительном приеме способствуют снижению проницаемости гломерулярной базальной мембраны клубочка и уменьшению протеинурии, замедляют пролиферацию мезангия и темпы прогрессирования нефросклеротических процессов [2, 21].

ВЫВОДЫ

1. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента обладают антипротеинурическим эффектом. Дигидропиридиновые производные протеинурию не только не уменьшают, а, наоборот, увеличивают.

2. Недигидропиридиновые производные способны оказывать тормозящее влияние на темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и прерывать развитие ХГН.

3. Ренопротекторные свойства дигидропиридиновых производных выражены в меньшей степени, чем у недигидропиридиновых.

4. Дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов по ренопротекторным и гипотензивным свойствам уступают ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Влияние лечения на частоту конечных точек

Конечные точки	Группа			
	1-я (n = 12)	2-я (n = 16)	3-я (n = 13)	4-я (n = 7)
Развитие ХГН	4 (33,3)	2 (12,5)	1 (7,7)	4 (57,1)
Нефатальный инфаркт миокарда	1 (8,3)	1 (6,3)	—	—
Фатальный инсульт	1 (8,3)	1 (6,3)	1 (7,7)	1 (14,3)
Нефатальный инсульт (в том числе транзисторная ишемическая атака)	1 (8,3)	1 (6,3)	—	1 (14,3)

Примечание. В скобках указано количество больных в процентах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артериальна гіпертензія. Практичне керівництво / Под ред. В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2001.— 528 с.
2. Гломерулонефрити.— В кн.: Нефрологія. Керівництво для лікарів / Под ред. І.Е. Тареевой.— М.: Медицина, 2000.— С. 188—279.
3. Гломерулонефрит.— В кн.: Керівництво по нефрології / Под ред. Дж. А. Витворт, Дж.Р. Лоренса.— М.: Медицина, 2000.— С. 122—188.
4. Дугар І., Величко М. Ренопротекція сьогодні: реальні можливості сьогодні // Ліки України.— 2004.— № 7—8.— С. 26—32.
5. Іванов Д. Хронічне захворювання нирок // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 19—21.
6. Каюков І.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Ермаков Ю.А. Роль функціонально-гемодинамічних механізмів в прогресуванні хронічного гломерулонефриту // Нефрологія.— 1998.— № 1.— С. 7—14.
7. Клінічна нефрологія / За ред. Л.А. Пирого.— К.: Здоров'я.— 2004.— 528 с.
8. Лапчинська І.Л., Журило Т.Є., Селюк М.М., Громова А.С. Ефективність лацидипіну в лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит та діабетичну нефропатію // Лік. справа.— 2002.— № 2.— С. 116—120.
9. Мосина Н.В., Есаян А.М. Артериальна гіпертензія і протеїнурія — важливі фактори прогресування почечної недостаточності // Нефрологія.— 2004.— № 1.— С. 22—28.
10. Рябов С.І. Нефрологія.— СПб: Спецлит, 2000.— 672 с.
11. Свищенко Е.П. Артериальна гіпертензія і патологія почек // Мистецтво лікування.— 2005.— № 4.— С. 24—27.
12. Сиренко Ю.М. Особливості лікування артеріальної гіпертензії при ураженні почек // Ліки України.— 2004.— № 10.— С. 6—9.
13. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков І.Г. і др. Сучасні підходи к замедленню прогресування хронічної хвороби почек // Нефрологія.— 2004.— № 3.— С. 89—99.
14. Смирнов А.В., Каюков І.Г., Есаян А.М. і др. Превентивний підхід в сучасній нефрології // Нефрологія.— 2004.— № 3.— С. 7—14.
15. Таран О., Дугар І., Таран А., Валецька Р. Лікування ренопаренхімної гіпертензії // Ліки України.— 2003.— № 2.— С. 11—14.
16. Топчий І.І. Механізми розвитку прогресуючих гломерулопатій і основні напрямки ренопротекції // Врач. практика.— 2004.— № 2.— С. 4—8.
17. Топчий І.І. Артериальна гіпертензія при недіабетичних прогресуючих захворюваннях почек // Мистецтво лікування.— 2004.— № 2.— С. 30—34.
18. Шулушко Б.І. Нефрологія.— СПб.: Ренкор, 2002.— 779 с.
19. Brenner B.M. The history and future of renoprotection // Kidney Int.— 2003.— N 64 (4).— P. 1163—1163.
20. Couser G.W. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis // Nephrol. Dial. transplant.— 1998.— N 13 [Suppl. 1].— P.10—15.
21. Ljutic D., Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases // Nephrol. Dial. Transplant.— 2003.— N 18 [Suppl. 5].— P.28—30.
22. Remuzzi A., Ruggenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // Kidney Int.— 1997.— N 51.— P. 2—15.

**ПОРІВНЯЛЬНА РЕНОПРОТЕКТОРНА І ГІПОТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ДИГІДРОПІРИДИНОВИХ І НЕДИГІДРОПІРИДИНОВИХ БЛОКАТОРІВ КАРЦІЄВИХ КАНАЛІВ
У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
БЕЗ НЕФРОТИЧНОГО СИНДРОМУ**

І.В. Мухін

Порівняно ренопротекторну і гіпотензивну ефективність дигідропіридинових і недигідропіридинових блокатрив карцієвих каналів. Недигідропіридинові блокатрив карцієвих каналів (верапаміл і ділтіазем) й інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту мають антипротеїнуричні властивості. Дигідропіридинові похідні, навпаки, збільшують протеїнурію. Ренопротекторні властивості дигідропіридинових похідних виражені меншою мірою, ніж у недигідропіридинових. Дигідропіридинові і недигідропіридинові блокатрив карцієвих каналів за ренопротекторними і гіпотензивними властивостями поступаються інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту.

**COMPARATIVE RENOPROTECTIVE AND HYPOTENSIVE EFFICACY OF DIHYDROPYRIDINE
AND NONDIHYDROPYRIDINE CALCIUM CHANNELS BLOCKERS FOR HYPERTENSIVE PATIENTS WITH
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITHOUT NEPHROTIC SYNDROME**

I.V. Mukhin

Comparison of renoprotective and hypotensive efficacy of dihydropyridine and nondihydropyridine calcium channels blockers has been held. Nondihydropyridine calcium channels blockers (verapamil and diltiazem) and inhibitors of angiotensin converting enzyme have antiproteinuric property. On the contrary, dihydropyridine derivative enhance proteinuria. Renoprotective properties of dihydropyridine derivative are expressed to lesser degree, than those of nondihydropyridine. Dihydropyridine and nondihydropyridine calcium channels blockers have less effective renoprotective and hypotensive properties than inhibitors of angiotensin converting enzyme.