

© И.В.Мухин, 2002
УДК 616.61-002.78-08

И.В. Мухин

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I.V. Mukhin

BASIC APPROACHES TO TREATMENT OF GOUTY NEPHROPATHY

Кафедра терапии Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

Ключевые слова: лечение, подагрическая нефропатия.
Key words: gouty nephropathy, treatment.

Заболеваемость подагрой за последнее десятилетие неуклонно увеличивается, а подагрическая нефропатия диагностируется почти у 100% больных подагрой [13].

Как правило, возникший до начала систематического лечения подагры патологический процесс в почках является необратимым [30]. В редких случаях наблюдается обратное развитие начальных признаков почечной недостаточности при длительном непрерывном лечении аллопуринолом [1].

Базисное лечение подагрической нефропатии остается до настоящего времени сложной и до конца нерешенной проблемой. С одной стороны вовлечение в патологический процесс почек даже при сохранной их функции существенно затрудняет возможности патогенетического и симптоматического лечения. С другой – требует назначения дополнительных препаратов для лечения нефропатии.

Термин «подагрическая нефропатия» является собирательным понятием, включающим 3 клинико-морфологических типа заболевания – уrolитиазный, протеинурический и латентный. Уrolитиазный тип характеризуется развитием преимущественно уратной мочекаменной болезни примерно у 20-80% больных подагрой, частыми почечными коликами, присоединением вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии. Протеинурический тип нефропатии характеризуется умеренной, но стойкой протеинурией, реже достигающей нефротического уровня. Наиболее серьезный прогноз имеет место именно при этом типе нефропатии. Примерно у 10% пациентов может наблюдаться трансформация латентного или уrolитиазного типа в протеинурический. Морфологически протеинурический тип характеризуется преиму-

щественным поражением клубочкового аппарата и интерстиция. При светооптической микроскопии изменения напоминают примерно в 80% случаев первичный мезангипролиферативный гломерулонефрит. Как считают О.В. Синяченко и Э.Ф. Баринов [1], у 20% пациентов встречаются морфологические изменения, сходные с первичным мезангiocapillaryным гломерулонефритом. Это позволило авторам высказать в пользу существования подагрического гломерулонефрита как самостоятельной нозологической единицы гломерулярного поражения почек при подагре. Для латентного типа характерен преходящий характер мочевого синдрома.

Патогенетическое лечение подагрической нефропатии вне зависимости от ее типа базируется на подавлении синтеза мочевой кислоты. Среди гипоурикемических препаратов первенство занимают урикодепрессанты. Наибольшее распространение из препаратов данной группы получил аллопуринол, обладающий способностью подавлять фермент ксантиноксидазу, участвующий в превращении гипоксантина в ксантин, а затем – в мочевую кислоту [2]. В настоящее время выпускаются многочисленные аналоги аллопуринола: милурил, цилорик, ципроприм, гранумет, апурин и др. Каждая таблетка аллопуринола в зависимости от производителя содержит от 100 до 300 мг препарата. Начало действия препарата происходит на 2-е сутки от начала приема, а период полувыведения составляет до 22 часов, что дает возможность принимать его единожды в течение суток – в утренние часы, когда концентрация мочевой кислоты в крови достигает максимальных значений [10]. Средняя суточная доза составляет 400-800 мг в сутки.

Первоначальная доза аллопуринола зависит от уровня мочевой кислоты и оксипуринола в крови, а также показателей функции почек. Лечение, как правило, начинают с минимальной дозы (100-200 мг/сутки утром за один прием), увеличивая ее до нормализации урикемии [10]. У больных с урикемией, не превышающей 0,450 ммоль/л, аллопуринол можно назначать через день по 100-200 мг/сутки. При повышении мочевины крови до 10 ммоль/л, креатинина до 200 мкмоль/л и оксипуринола до 130 мкмоль/л дозу уменьшают на 30-50% от исходной.

После прекращения приема препарата концентрация мочевой кислоты в крови уже через 4-6 дней вновь восстанавливалась до исходных цифр, поэтому назначенное лечение должно проводиться длительно и непрерывно, поскольку только такая тактика позволяет предотвратить развитие нефропатии и может служить средством первичной профилактики поражения почек при подагре [22]. Эффективность урикодепрессивной терапии зависит от сроков начала лечения, поэтому назначение аллопуринола целесообразно сразу после распознавания подагры [6]. Начало систематического лечения уже после развития нефропатии выполняет в большей степени роль вторичной профилактики нефросклероза и тормозит развитие почечной недостаточности.

Среди побочных эффектов аллопуринола следует отметить лихорадку, гематологические расстройства, поражение кожи [28]. Как считают, к развитию гиперчувствительности к аллопуринолу предрасполагает прием диуретиков и развитие почечной недостаточности. При ХПН период полувыведения препарата превышает 10 суток, что зачастую приводит к развитию токсических проявлений со стороны печени и кожи [20, 24].

Мнения исследователей по вопросу целесообразности длительного лечения разделились. Как считает N.W.McGill, назначать аллопуринол необходимо только до тех пор, пока не будет достигнута нормализация уровня мочевой кислоты в крови [29]. Э.Г. Пихлак и В.Г. Пиляев [9] настаивают на непрерывной терапии, так как в случае ее прекращения урикемия и урикозурия возвращаются к исходному уровню уже на 3-4-й день. Такой подход, по мнению K.Toda и J.Hiroshima более рациональный, поскольку увеличивает выживаемость в группе больных, получавших длительное и непрерывное лечение низкими дозами аллопуринола по сравнению с пациентами, которые получали урикодепрессивное лечение только во время обострения суставного либо почечного синдромов [35].

Учитывая определенный риск развития осложнений в результате применения аллопуринола, не рекомендуется назначать одинаковое лечение всем больным подагрой [34]. Более оправданным считается применять препарат только при гиперурикемии свыше 0,531 ммоль/л [37]. При небольшой концентрации мочевой кислоты в крови аллопуринол можно использовать прерывисто, что позволит избежать токсических эффектов [20, 38].

Сходным с аллопуринолом механизмом действия обладает тиопуринол, который является ингибитором глутаминфосфорибозилтрансферазы и назначается в дозах, аналогичных аллопуринолу [30].

Определенным урикодепрессивным действием обладает оротовая кислота [23]. Она является одним из предшественников нуклеотидов, входящих в состав нукleinовых кислот. Гипоурикемическое действие оротовой кислоты объясняется тем, что каждая ее молекула необратимо извлекает из клеточного обмена молекулу фосфорибозилпирофосфата. Кроме того, препарат обладает слабым противовоспалительным действием. Оротовая кислота, которая применяется в виде калиевой соли (более известная в нашей стране как оротат калия), не только уменьшает урикемию, но и потенцирует гипоурикемические свойства аллопуринола. Сочетанное применение аллопуринола и оротата калия в большинстве случаев позволяет уменьшить суточную дозу первого. Влияние оротата калия на процесс в почках при подагре практически не изучен. Среди препаратов оротовой кислоты наибольшее распространение получили оротурик, оротат калия, диодорон, ороцид. Суточная доза составляет 2-4 г курсами по 20-30 дней, 3-5 курсов в год. Абсолютные противопоказания к назначению оротовой кислоты неизвестны, за исключением почечной недостаточности и гиперкалиемических состояний в случае применения оротата калия [10, 23].

Урикурические препараты (бенемид, антурон, бензбромарон, кетазон, бензиодарон, бенетазон и др.) при лечении нефропатии не применяются [10]. Они тормозят реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и способствуют выведению ее с мочой, вследствие чего уменьшается урикемия, однако это способствует потенцированию формирования почечных конкрементов и учащению приступов почечной колики, поэтому эта группа лекарственных средств может быть рекомендована только при суставной подагре [2]. K.Toda, J.Hiroshima [35]

вообще не рекомендуют назначать их больным с любым типом подагрической нефропатии. Вместе с тем имеются и альтернативные мнения. Так, A. Masbernard и C.P. Gindicelli [27] считают, что применение урикозурических средств при уролитиазной форме нефропатии допустимо только на фоне приема большого количества жидкости и ощелачивания мочи либо с одновременным использованием небольших доз аллопуринола.

Тиниловая кислота (дифлюрекс), обладающая урикемическим действием, используется у больных подагрой с артериальной гипертензией, поскольку обладает гипотензивным и диуретическим действием, в связи с чем может применяться при нефропатии уролитиазного или протеинурического типов. Назначается по 250 мг в сутки в 1-2 приема на протяжении нескольких месяцев или лет [8, 15]. Широкомасштабные исследования препарата у пациентов с подагрическим поражением почек отсутствуют, что не дает возможности оценить отдаленные результаты лечения.

В нефрологической практике часто приходится использовать мочегонные препараты, в первую очередь тиазидные диуретики [19]. Однако они вызывают гиперурикемию, поэтому применение их при подагрической нефропатии противопоказано [23, 31]. У таких пациентов может даже возникнуть острыя почечная недостаточность [7]. Желательно применять в этой ситуации антагонисты альдостерона, которые не способствуют возникновению гиперурикемии.

Действие ферментных препаратов при подагре основано на способности разрушать мочевую кислоту. Уриказим оказывает окисляющее действие на мочевую кислоту, переводя ее в неактивный аллантоин, который быстро растворяется в воде и с мочой выводится из организма [25]. Применяется по 1000-2000 ЕД в сутки на протяжении 2-х недель. Нормализация уровня мочевой кислоты наблюдается уже на 2-е – 3-и сутки от начала его приема. Он может применяться и у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

Одним из вспомогательных методов лечения является энтеросорбция. Принцип лечебного действия сорбентов заключается в том, что до 30% мочевой кислоты реабсорбируется через желудочно-кишечный тракт и вновь поступает в кровяное русло. Прием сорбентов приводит к фиксации уратов на поверхности препарата, благодаря чему предотвращается их дальнейшее всасывание в кровь, что ведет к понижению урикемии. Такой метод лечения в большей степе-

ни оправдан при развитии почечной недостаточности [39].

Колхицин остается средством первой помощи при купировании острого подагрического артрита и не может рассматриваться с позиции длительного лечения нефропатии [36]. При развитии почечной недостаточности его применения следует избегать.

При лечении больных подагрой незаменимы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), причем если больным с хронической формой артрита их назначают длительно, то наличие нефропатии является существенным ограничением для их приема. Нельзя обойти стороной препарат сулиндак, который помимо противовоспалительного действия обладает способностью усиливать выведение уратов с мочой [3]. В то же время НПВП отрицательно влияют на обмен электролитов, вызывая выраженный антинатриуретический эффект, задержку жидкости и канальцевый ацидоз [2, 3], что способствует развитию либо усугублению имеющейся почечной патологии. Известны самые разнообразные варианты поражения почек в процессе лечения больных НПВП: от острого интерстициального нефрита до тубулярного некроза и почечной недостаточности [21, 40]. Особо неблагоприятно влияют на почки индометацин и фенилбутадион, поскольку вызывают снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина крови особенно при постоянном приеме [21].

Между тем, интерстициальный нефрит – одна из наиболее распространенных форм нефропатии – при подагре дополнительно усугубляется действием НПВП. Длительный прием НПВП может привести к развитию тубулярной дисфункции, которая у каждого пятого пациента проявляется гиперурикемией, способствующей снижению функции почек [4, 7]. Длительное использование НПВП в сочетании с аллопуринолом снижает их метаболизм в печени. Доказан риск применения НПВП при почечной недостаточности [33], а это требует существенного ограничения длительности приема и снижения суточной дозы препаратов.

Морфологическое сходство нефропатии при подагре с первичным гломерулонефритом дало возможность использовать средства патогенетической терапии, которые нашли достаточно широкое применение в лечении протеинурического типа нефропатии. Для этой цели рекомендуют использовать антиметаболиты – азатиоприн и 6-меркаптурин, которые тормо-

зят синтез нуклеиновых кислот [10, 21], повышают клубочковую фильтрацию, уменьшают протеинурию, отложения иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров и гломеруллярную пролиферацию [11]. Иммунодепрессанты противопоказаны при развитии почечной недостаточности. Обоснование применения антиметаболитов при протеинурическом типе нефропатии основано на активном включении их в пуриновый обмен. Азатиоприн представляет собой структурный аналог аденина и гипоксантина, быстро расщепляется на метилнитротимидазол и 6-меркаптопурин. Меркаптопурин тормозит включение гипоксантина и гуанина в нуклеотиды, переводит гипоксантин, гуанин и аденин в риботид-форму посредством реакции с фосфорбизиллирофосфатом, а затем подавляет превращение инозинмонофосфата в соответствующие гуанил- и аденил- соединения, препятствует синтезу пуриннуклеотида. Через конкуренцию с коэнзимами происходит торможение превращения пуринов, в клетке снижается уровень аденин- и гуанинсодержащих нуклеотидов и таким образом подавляется синтез ДНК и РНК [11].

Возможность тормозить синтез нуклеиновых кислот и пуринов антиметаболитами легко в основу применения их у больных протеинурическим типом нефропатии, при наличии нефротического синдрома, выраженных морфологических изменениях почечной ткани, либо высокой степени активности иммуно-воспалительного процесса [30]. При использовании азатиоприна у добровольцев в дозе 100 мг/сутки на протяжении 3 недель установлено достоверное подавление урикемии, в среднем с 0,345 до 0,295 ммоль/л [26]. Эти данные согласуются с результатами обследования реципиентов почечного трансплантата, получавших циклоспорин. При этом было обнаружено значительное повышение в крови концентрации мочевой кислоты и креатинина, содержание которых быстро нормализовалось после замены циклоспорина на азатиоприн [16]. Угнетая синтез ДНК и пуринов, азатиоприн и меркаптопурин способны вмешиваться во взаимодействие иммунокомпетентных клеток, подавлять синтез антител, клеточные иммунные реакции и реакции антиген-антитела. Как отмечают О.В. Синяченко и Э.Ф. Баринов [11], применение азатиоприна у крыс с экспериментальным подагрическим нефритом способствовало уменьшению степени пролиферации мезангимальных, эндотелиальных, эпителиальных клеток клубочков и выраженности лимфогистиоцитарных инфильтратов в ин-

терстиции почек, а в ряде случаев препарат тормозил процессы склерозирования почечной паренхимы. Азатиоприн назначают обычно в дозах 50-100 мг/сутки.

У больных уролитиазным типом подагрической нефропатии в комплексе с аллопуринолом могут использоваться цитратные смеси – магурлит, уролит, блемарен, солуран, солимок [5]. Принцип действия их заключается в создании такой щелочной реакции pH мочи, при которой происходит интенсификация растворения уратных конкрементов, а магурлит в отличие от других средств этой группы оказывает влияние еще и на камни, состоящие из щавелевокислого кальция [14]. Контроль pH мочи осуществляется при помощи индикаторных полосок бумаги и шкалы цветности. Существенным ограничением длительного применения цитратных смесей является артериальная гипертензия, поскольку ежедневный прием больших объемов жидкости (в некоторых случаях до 1,5-2 литров) является существенным препятствием при высокой, плохо корригируемой гипертензии.

При конкрементах, содержащих кальций и магний, применяют фитин, а при оксалатных камнях – версен (препарат этилендиаминчетырехуксусной кислоты). Во время почечной колики помимо миотропных спазмолитиков и анальгетиков целесообразны и препараты растительного происхождения – ависан (по 100 мг трижды в день), экстракт марены красильной, олиметин (по 1г 3-4 раза в сутки), уролесан (по 20 капель на кусочек сахара трижды в день), оказывающие спазмолитическое действие на мускулатуру мочевых путей и способствующие отхождению конкрементов.

Артериальная гипертензия значительно ухудшает прогноз подагрической нефропатии, способствуя более быстрому наступлению почечной недостаточности [32]. Для коррекции артериального давления используют симпатолитики, а также – антагонисты кальция продленного действия и ингибиторы аngiotenzinпревращающего фермента. Бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики для коррекции гипертензии не применяются в связи с их гиперурикемическим эффектом и опасностью образования новых конкрементов.

Применение мочегонных средств у больных подагрой имеет ограничение. Как известно, салуретики (фуросемид, гипотиазид и др.) могут вызывать приступ почечной колики, усиливать гиперурикемию, а иногда резко ухудшать функцию почек, вплоть до развития ОПН [19]. В этой

связи желательно применять антагонисты альдостерона (спиронолактон, вероширон), которые не способствуют повышению уровня мочевой кислоты крови.

Уролитиазный тип подагрической нефропатии нередко осложняется пиелонефритом [17]. Это требует назначения антибактериальных средств. Показаниями к их использованию являются выраженная бактериурия, лейкоцитурия, рентгенологические и сонографические признаки уролитиаза и пиелонефрита. Помимо антибиотиков, целесообразно использовать нитрофурановые производные (фурагин, пимидель, палин), препараты оксоновой и налидиксовой кислот (невиграмон, неграм, грамурин, нитроксолин), не обладающие нефротоксичным влиянием и проявляющие наибольшее действие именно в кислой среде [11]. Суточная доза фурагина составляет 200-400 мг, фурадонина – 300-600 мг. Невиграмон целесообразно назначать при грамотрицательной флоре в дозе 2000-4000 мг/сутки, грамурин и нитроксолин при грамположительной и грамотрицательной микрофлоре (соответственно в дозах 4500 мг/сут и 400-500 мг/сут) [18].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баятова К.В. Влияние длительной базисной терапии на клинику подагры // Тер.архив.-1981.-№2.-С. 87-91.
2. Джавад-заде М.Д., Исмаилов К.А., Агаев М.М. Лечение почечной недостаточности, обусловленной мочекислым нефролитиазом // Азербайджанский мед. журнал.-1985.-№ 7.-С. 3-8.
3. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты.- Киев.: Морион, 1999.-112с.
4. Ким-Джен-ги, Козлова В.Н. Изменение функции почек у больных подагрой// Вопросы ревматизма.-1980.-№ 1.-С. 43-45.
5. Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. и др. Уратная нефропатия – от бессимптомной гиперурикурии до хронического гемодиализа // Нефрология.-1997.-№ 3.-С. 7-10.
6. Насонова В.А. Диагностика и лечение подагры // Тер.архив.-1987.-№ 4.-С. 3-5.
7. Ненашева Т. М. Клиника и диагностика подагрической нефропатии // Современные проблемы медицинской науки : Материалы науч.-практ. конф. Саратов, 1994, С. 107-109.
8. Ненашева Т. М. Подагрические висцеропатии // Воен.-мед. журнал.-1995.-№ 2.-С. 30-32.
9. Пихлак Э.Г., Пиляев В.Г. К механизму действия аллопуринола // Сов. медицина.-1981.-№10.-С. 111-114.
10. Синяченко О.В. Патогенетические аспекты микрокристаллических артритов // Архив клинической и экспериментальной медицины.-1992.-№ 1.-С. 52-55.
11. Синяченко О.В., Баринов Э.Ф. Подагра.- Донецк: Донеччина, 1994.- 246с.
12. Синяченко О.В., Дядык А.И., Николенко Ю.И. и др. Эффективность лечения аллопуринолом больных подагрической нефропатией // Врачебное дело.-1991.-№7.-С. 98-101.
13. Сура В.В., Борисов И.А., Камаева О.И., Филиппова В.Г. (1995) Диабетическая и подагрическая нефропатии (некоторые аспекты) // Тер. архив.-1995.-№ 8.-С. 3-5.
14. Asplin J.R. Uric acid stones // Semin. Nephrol.-1999.-Vol. 16, № 5-P. 412-424.
15. Bosmansky K., Trnavsky K., Pullmann R. Tienilic acid in the treatment of gout // Xth European Congress of Rheumatology Abstracts. – Moscow, 1983.- P.516-516.
16. Chapman J.R., Harding N.G.L., Griffiths D., Morris D.J. Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment // Lancet.-1985.-№ 1.-P.128 – 129.
17. Darmawan J., Lutalo S.K. Gout and hyperuricaemia // Baillieres, clin. Rheumatol.-1995.-Vol.9, N1.-P. 83-94.
18. Flikweert S., Thomas S. Gout: current viewpoint on etiology, diagnosis and therapy // Ned. Tijdschr. Geneeskde.-1996.-Vol. 140, N15.-P. 857-858.
19. Gurwitz J.H., Kalish S.C., Bohn R.L. et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy // J. Clin. Epidemiol.-1997.- Vol. 50, N8.-P. 953-959.
20. Hande E.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Amer. J. Med.-1984.-Vol. 76.-P. 47-51.
21. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // Am. Fam. Physician.-1999.-Vol. 59, N4.-P. 925-934.
22. Hill J. Gout: its causes, symptoms and treatment // Nurs Times.-1999.-Vol. 95, N47.-P. 48-50.
23. Keitel R., Keitel W. Therapy of gout. Management of an acute attack - secondary prevention // MMW Fortschr. Med.-2000.- Vol. 142, N12.-P. 48-50.
24. Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout // J. Ethnopharmacol.-2000.- №1-2.-P. 199-207.
25. Lopez Jimenez M. Treatment of gout // Rev. Clin. Esp.-1999.-Vol. 199, N12.-P. 840-846.
26. Maly J., Nadvornikova H., Schuck O. The effect of prednisone and azathioprine (Imuran) on renal excretion of uric acid // Int. J. clin. Pharmacol.-1982.-Vol. 20.-P. 44 -46.
27. Masbernard A., Gindicelli C.P. Ten years experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricemia // S.Afr. med. J.-1981.-Vol. 59.-P. 701 – 706.
28. Matsushita K., Ikegami K., Fukui H. Aplastic anemia in a patient with end-stage renal disease caused by allopurinol // Jap.J. Nephrol.-1985.-Vol. 27.-P. 1333-1335.
29. McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropathies // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.-2000.-Vol. 14, N3.-P. 445-460.
30. Nakamura T. Gout and hyperuricemia // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.-1996.-Vol. 85, N9.-P. 1520-1527.
31. Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back // Curr. Opin. Rheumatol.-2000.-Vol. 12, N3.-P. 213-218.
32. Perazella M.A. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout // Conn. Med.-1996.-Vol. 60, N9.-P. 521-526.
33. Reeves B.W., Foley R.J., Weinman E.J. Renal dysfunction from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Arch. Intern. Med.-1984.-Vol. 144.-P. 1943-1944.
34. Smith P., Karlson N., Nair B.R. Quality use of allopurinol in the elderly // J. Qual. Clin. Pract.-2000.-Vol. 20, N1.-P. 42-43.
35. Toda K., Hiroshima J. Subjective sensation of heaviness in gout patients // Med. Sci.-2000.-Vol. 49, N2.-P. 101-103.
36. Van Doornum S., Ryan P.F. Clinical manifestations of gout and their management // Med. J. Aust.-2000.-Vol. 172, N10.-P. 493-497.
37. Vinciullo C. Hypersensitivity to allopurinol // Med. J.Austr.-1984.-Vol. 29.-P. 449 – 450.
38. Wallach S.L. The side effects of allopurinol // Hosp. Pract.-1998.-Vol. 33, N9.-P. 22-22.
39. Wyndham M. Gout // Practitioner.-1998.-Vol. 242, N1588.-P. 546-546.
40. Yamanaka H., Kamatani N. Physiopathology and treatment of gout and hyperuricemia // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.-1999.-Vol. 88, N4.-P. 718-723.

Поступила в редакцию 03.12.2001 г.