

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.611-002+616-089.4]-08.717

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

РЕНОПРОТЕКТОРНАЯ И ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ПОДАГРИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

RENOPROTECTIVE AND HYPOTENSIVE EFFICACY OF DIFFERENT CLASSES OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS FOR GOUT GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в оценке ренопротекторной и гипотензивной эффективности антигипертензивных препаратов различных классов у гипертензивных больных подагрическим гломерулонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Оценены результаты применения различных классов антигипертензивных средств у 82 гипертензивных больных подагрическим гломерулонефритом. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ренопротекторный и кардиопротекторные эффекты свойственны ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2. Кардиопротекторные эффекты (снижение частоты развития инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности) присущи ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2. Блокаторы ангиотензина-2 обладают гипоурикемическим свойством. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и блокаторы кальциевых каналов способствуют снижению концентрации холестерина крови, в то время как ингибитор имидазолиновых рецепторов моксонидин оказался метаболически нейтральным, а бета-адреноблокаторы, напротив, увеличивали сывороточную концентрацию холестерина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наибольшая частота достижения целевых цифр давления получена на фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов. Наименьшая (относительно других классов препаратов) гипотензивная эффективность установлена для блокаторов рецепторов ангиотензина-2.

Ключевые слова: ренопротекторная и гипотензивная эффективность, антигипертензивные средства, подагрический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the renoprotective and hypotensive efficiency of antihypertensive agents of different classes for patients with gout glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Results of using different classes of antihypertensive agents were assessed in 82 hypertensive patients with gout glomerulonephritis. **RESULTS.** Renoprotective and cardioprotective effects are characteristic of the inhibitors of angiotensin-converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors. Cardioprotective effects (less incidence of development of myocardial infarction and chronic heart failure) are peculiar to angiotensin-converting enzyme inhibitors and blockers of angiotensin-2 receptors. Blockers of angiotensin-2 receptors have a hypouricemic property. The inhibitors of angiotensin-converting enzyme and blockers of angiotensin-2 receptors and calcium channels blockers contribute to lowering the cholesterol concentration in blood while the inhibitor of imidazoline receptor moxonidine proved to be metabolically neutral, and beta-adrenoblockers on the contrary increased the serum concentration of cholesterol. **CONCLUSION.** So, the greatest frequency of getting the required figures of pressure was obtained against the background of administration of the inhibitors of angiotensin-converting enzyme, calcium channels blockers and beta-adrenoblockers. The least (as compared with other classes of agents) hypotensive effect was established for blockers of angiotensin-2 receptors.

Key words: renoprotective and hypotensive efficiency, antihypertensive drugs, gout glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Среди пациентов специализированных ревматологических клиник частота подагры (П) за последние полстолетия возросла в 30 раз, достигая 6–8% от числа всех больных. В странах Европы ею страдает около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 50 лет – до 6% [1–4]. На Укра-

ине распространенность П в отдельных областях достигает 400 и более на 100 000 населения [5].

Наиболее часто встречающимися формами поражения почек при П являются уратный литиаз, острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Продолжительное время существование гломерулярного поражения почек при П подверга-

лось сомнению [6, 7]. Исследования последних 20 лет показали, что подагрический гломерулонефрит (ПГН) представляет собой иммунокомплексное заболевание, характеризующееся в основном латентным течением, редким возникновением нефротического синдрома, рецидивирующей гематурией, ранним развитием и упорным течением артериальной гипертензии (АГ), а также прогрессирующим снижением функции почек. Частота развития АГ при ПГН колеблется от 80 до 100%, в том числе в дебюте заболевания [5, 8].

Многочисленные контролируемые и неконтролируемые исследования последних лет позволили сформулировать базисную стратегию ренопротекции при диабетических и первичных не диабетических заболеваниях почек [9]. В то же время вопросы первичной и вторичной ренопротекции при ПГН остаются не разработанными.

Цель исследования заключалась в оценке ренопротекторной и гипотензивной эффективности антигипертензивных препаратов различных классов у гипертензивных больных ПГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе использован материал, собранный в клинике пропедевтики внутренних болезней за 20-летний период. Для исследования отобраны 82 случая ПГН (73 мужчины и 9 женщин), из которых у 32 (39,1%) динамика течения заболевания оценена проспективно и у 50 (60,9%) – ретроспективно. Для верификации ПГН 37 (45,1%) пациентам выполнено прижизненное морфологическое исследование почечной ткани.

Для диагностики ПГН пользовались критериями, разработанными институтом ревматологии РАМН (1985) и официально рекомендованными на Украине [10]. В исследование включали: гипертензивных больных с наличием клинических (нефротический синдром), лабораторных (протеинурия более 1,0 г/сутки) и (или) морфологических признаков ПГН с сохранной функцией почек. Критериями, исключающими участие в исследовании, явились: острые и хронические первичные (не подагрические) нефропатии, хроническая почечная недостаточность (ХПН), другие варианты поражения почек при ПГН.

Подготовительный этап исследования включал отбор пациентов, госпитализацию их в стационар, отмену ранее получаемого лечения и обследование (клиническое, лабораторное, сонографическое, рентгенологическое, инструментальное и морфологическое).

До начала лечения и при исследованиях в ходе наблюдения изучали суточную протеинурию (СП); скорость клубочковой фильтрации (СКФ), величину

ну которой получали по клиренсу эндогенного креатинина; определяли концентрацию в крови мочевой кислоты (МК) и общего холестерина (ОХ); рассчитывали клиренс МК (КМК); при помощи аппарата Короткова мониторировали артериальное давление (АД). Подсчитывали степень тяжести альбуминурии (СТА) по формуле:

$$\text{СТА} = \lg \left[\frac{2810 \cdot \text{Ка}}{\text{Ккр}} \right],$$

где Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, величину которого получали при проведении пробы Реберга-Тареева. Индекс клубочковой проницаемости (ИКП) получали по формуле:

$$\text{ИКП} = \frac{m \cdot d}{\text{Ккр}},$$

где m – СП, d – минутный диурез, Ккр – клиренс креатинина. Определяли темпы ежегодного снижения скорости клубочковой фильтрации (СЕС СКФ): СЕС СКФ = (-0,016 · АД ср) + (-0,13 · СП) + 1,6, величину АД ср получали по формуле:

$$\text{АД ср} = \frac{\text{Адс} - \text{Адд}}{3} + \text{Адд},$$

где Адс и Адд – систолическое и диастолическое АД. Исследовали частоту достижения целевого уровня давления (ЦУД), за величину которого принимали (согласно рекомендациям национального комитета США по артериальной гипертензии, 1997): при СП до 1 г/сутки – 130/85 мм рт. ст., при более выраженной потере белка – 125/75 мм рт. ст.

Второй этап исследования включал распределение больных в группы наблюдения по принципу максимальной однотипности. В 1-ю группу включены 12 (14,6%) пациентов, которым назначали один из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эналаприл 20–60 мг/сутки или фозиноприл 10–40 мг/сутки или периндоприл 8–16 мг/сутки. Во 2-ю группу вошли 16 (19,5%) больных, получавших один из блокаторов рецепторов ангиотензина-2 (БРА) – лосартан 50–100 мг/сутки или телмисартан 20–80 мг/сутки. В 3-ю группу включены 22 (26,8%) больных, которым назначали недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) – ретардные формы верапамила 120–240 сутки или дилтиазем 120–480 мг/сутки. В 4-ю группу вошли 12 (14,6%) пациентов, которые получали селективные бета-адреноблокаторы (БАБ) – метопролол 50–150 мг/сутки или небиволол 5–10 мг/сутки. В 5-ю группу включены 20 (24,4%) пациентов, которых лечили ингибитором имидазолиновых рецепторов (ИИР) моксонидином в суточной

дозе 0,4–0,6 мг в один или два приема. Из исследования исключены препараты, оказывающие доказанное негативное влияние на состояние пуринового обмена (тиазидные диуретики и неселективные БАБ). Петлевые диуретики с учетом их гиперурикемического эффекта назначали только при выраженном нефротическом синдроме.

Базисная терапия П включала аллопуринол 100–600 мг/сутки в зависимости от уровня МК. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяли коротким курсом в период обострения суставного синдрома.

После выписки из стационара оценку состояния и коррекцию лечения осуществляли при повторных визитах пациентов в среднем 2 раза в году. Средняя продолжительность исследования составила 26,3 месяца.

Статистическую обработку фактического ма-

териала выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента (для параметрических показателей) и Хи-квадрат (χ^2) (для непараметрических). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена характеристика больных и особенностей течения ПГН. Группы наблюдения не различались по полу, тяжести течения П и форме артрита, а также типу гиперурикемии (ГУК), наличию периферических и костных тофусов, морфологическому варианту ПГН и тяжести АГ. Межгрупповые различия касались возраста, длительности ПГН и наличия нефротического синдрома.

В табл. 2 показана динамика клинико-лабораторных показателей до и после 26,3-месячного лечения. Все классы гипотензивных средств (за

Таблица 1

Характеристика больных и течения ПГН	Характеристика больных и течения ПГН ($\bar{X} \pm m$)				
	Группы больных				
	1-я (n=12)	2-я (n=16)	3-я (n=22)	4-я (n=12)	5-я (n=20)
Пол больных (м/ж)	11 / 1	14 / 2	20 / 2	10 / 2	18 / 2
χ^2, p	$\chi^2 = 0,6, p = 0,96$				
Возраст больных ($M \pm m$, лет)	48,4 \pm 0,8	46,2 \pm 0,4 ¹⁾	44,8 \pm 0,3 ²⁾⁴⁾	47,2 \pm 0,2 ⁵⁾⁷⁾	47,9 \pm 0,2 ⁶⁾⁸⁾⁹⁾
Длительность ПГН ($M \pm m$, лет)	5,0 \pm 0,1	5,9 \pm 0,1 ¹⁾	6,2 \pm 0,1 ²⁾⁴⁾	4,8 \pm 0,1 ⁵⁾⁷⁾	4,2 \pm 0,1 ³⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾
АГ, абс (%):					
- латентная	5(41,6)	2(12,5)	5(22,7)	3(25,0)	7(35,0)
- стойкая	5(41,6)	10(62,5)	10(45,4)	7(58,3)	10(50,0)
- некорригируемая	2(16,7)	6(37,5)	7(31,8)	2(16,7)	3(15,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 6,3, p = 0,17$				
Нефротический синдром (абс., %)					
Тяжесть П, абс (%):					
- легкая	1(8,3)	2(12,5)	3(13,6)	1(8,3)	4(20,0)
- средняя	1(8,3)	3(18,7)	5(22,7)	2(16,7)	6(30,0)
- тяжелая	6(50,0)	9(56,3)	11(50,0)	5(41,7)	7(35,0)
- тяжелая	5(41,7)	2(12,5)	6(27,3)	5(41,7)	7(35,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 5,7, p = 0,21$				
Форма артрита, абс(%):					
- интермиттирующая	5(41,6)	6(37,5)	7(31,8)	7(58,3)	8(40,0)
- хроническая	7(58,3)	10(62,5)	15(68,2)	5(41,7)	12(60,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 2,3, p = 0,67$				
Тип гиперурикемии, абс (%):					
- метаболический	10(83,3)	8(50,0)	12(54,5)	6(50,0)	11(50,0)
- почечный	1(8,3)	2(12,5)	8(36,4)	5(41,7)	7(35,0)
- смешанный	1(8,3)	4(25,0)	2(9,1)	1(8,3)	4(20,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 8,9, p = 0,06$				
Тонусы, абс (%):					
- периферические	3(25,0)	3(18,7)	6(27,2)	3(25,0)	3(15,0)
- костные	4(33,3)	3(18,7)	5(22,7)	1(8,3)	4(20,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 2,0, p = 0,7$				
Морфологический вариант ПГН, абс (%):					
- мезангиопролиферативный	5(41,7)	3(18,7)	3(13,6)	5(41,7)	7(35,0)
- мезангиокапиллярный	2(16,7)	1(16,7)	1(4,5)	1(8,3)	1(5,0)
- фибропластический	2(16,7)	1(16,7)	2(9,1)	1(8,3)	2(10,0)
χ^2, p	$\chi^2 = 1,4, p = 0,8$				

Примечания: ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й группы статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й группы статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й группы статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й группы статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й группы статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 5-й группы статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 4-й и 5-й группы статистически достоверны. Различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й группы статистически **недостоверны**.

Динамика клинико-лабораторных показателей до и после лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	1-я (n=12)	2-я (n=16)	3-я (n=22)	4-я (n=12)	5-я (n=20)
СП(г/сут)	0,70,10 0,3±0,09*	0,90,10 0,6±0,08*	0,90,12 0,7±0,05* ²⁾	1,00,13 1,2±0,15 ³⁾⁶⁾⁸⁾	1,10,05 ⁴⁾⁹⁾ 1,3±0,10* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾
СКФ (мл/мин)	119,2±2,12 110,8±2,01*	121,3±2,10 107,4±2,08*	117,8±2,22 ⁵⁾ 95,0±2,34* ²⁾⁵⁾	114,9±2,04 ⁶⁾ 88,1±2,12* ³⁾⁶⁾⁸⁾	115,3±2,30 ⁷⁾ 85,7±2,47* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾
МК(мкмоль/л)	525,3±2,17 321,6±2,18*	604,1±2,11 ¹⁾ 305,1±2,34* ¹⁾	529,9±2,13 ⁵⁾ 398,3±2,01* ²⁾⁵⁾	507,1±2,25 ³⁾⁶⁾⁸⁾ 486,3±2,08* ³⁾⁶⁾⁸⁾	512,1±2,33 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾ 313,8±2,18* ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾
КМК (мл/мин)	7,5±0,4 8,6±0,5	8,8±0,5 ¹⁾ 12,5±0,4* ¹⁾	6,2±0,8 ⁵⁾ 7,0±0,3 ²⁾⁵⁾	5,9±0,3 ⁶⁾ 6,2±0,1 ³⁾⁶⁾	5,7±0,3 ⁴⁾⁷⁾ 6,3±0,2 ⁴⁾⁷⁾
СТА	17,4±1,08 10,8±1,04*	15,2±1,33 10,2±1,21*	16,9±1,87 14,3±2,10	16,5±1,95 15,2±1,13 ³⁾⁶⁾	16,1±1,28 16,6±1,17 ⁴⁾⁷⁾
ИКП	0,41±0,013 0,20±0,011*	0,45±0,009 ¹⁾ 0,39±0,008*	0,46±0,008 ²⁾ 0,40±0,005* ²⁾	0,40±0,019 ⁶⁾⁸⁾ 0,39±0,013 ³⁾	0,39±0,018 ⁷⁾⁹⁾ 0,38±0,015 ⁹⁾
ОХ (ммоль/л)	6,9±0,12 6,0±0,16*	7,0±0,10 6,2±0,13*	6,9±0,19 6,0±0,12*	6,6±0,10 ³⁾⁶⁾ 6,8±0,12 ³⁾⁶⁾⁸⁾	6,6±0,18 ⁷⁾ 6,3±0,10 ¹⁰⁾
СЕС СКФ (мл/мин/год)	4,3±0,09	7,0±1,02 ¹⁾	11,2±2,03 ²⁾⁵⁾	12,5±2,06 ³⁾⁶⁾	13,8±2,15 ⁴⁾⁷⁾
ЦУД (абс., %)	5(41,7) 8(66,7)	5(31,3) 7(43,7)	10(45,4) 15(68,2)	4(33,3) 6(50,0)	7(31,8) 9(45,0)
χ^2, p	$\chi^2=0,1, p=0,9$				

Примечания: * - различия до и после лечения статистически достоверны. ¹⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ²⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ³⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 3-й и 5-й групп статистически достоверны; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями 4-й и 5-й групп статистически достоверны.

исключением БАБ) способствовали снижению СП. Наиболее выраженный антипротеинурический эффект наблюдался в группах, получавших ИАПФ (снижение СП в 2,3 раза) и БРА (снижение СП в 1,5 раза).

За время наблюдения отмечено замедление СКФ во всех группах, что является следствием естественного течения заболевания, однако такое снижение было особенно выраженным в 3-й (-22,8 мл/мин), 4-й (-26,8 мл/мин) и 5-й (-29,6 мл/мин) группах.

Наиболее мощный гипоурикемический эффект (-1,98 раза) и увеличение клиренса МК (+1,42 раза) получен в группе, получавшей БРА, что обусловлено взаимным потенцированием гипоурикемического эффекта аллопуринола и лосартана.

Только в 1-й и 2-й группах отмечено снижение СТА и ИКП.

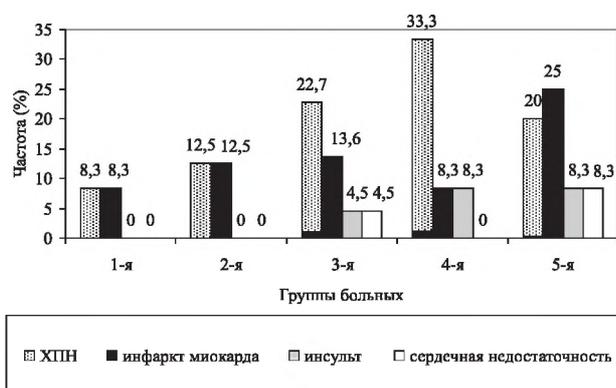


Рис. 1. Влияние лечения на частоту конечных точек (%).

Лечение по-разному оказывало влияние на концентрацию ОХ. Так, если в 1-й, 2-й и 3-й группах уровень ОХ снижался, то в 5-й группе динамики показателя не отмечено, а в 4-й, напротив, наблюдалось даже статистически не значимое увеличение, возможно обусловленное хорошо изученным негативным метаболическим свойством БАБ.

И хотя статистически значимых различий по влиянию различных классов гипотензивных средств на ЦУД получено не было, следует подчеркнуть, что частота достижения этого показателя была все же выше в группах пациентов, получавших ИАПФ, БКК и БАБ. Наименьшую частоту достижения ЦУД мы получили в группе БРА (43,7%).

На рис. 1 представлено влияние терапии на частоту достижения конечных точек. Мы не ограничились анализом влияния лечения только на «почечные» конечные точки, включив сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Оказалось, что наименьшая частота ХПН наблюдалась среди пациентов, получавших ИАПФ, БРА, БКК и ИИР. ИАПФ и БКК способствовали более редкому возникновению инфаркта миокарда. В группах больных, получавших ИАПФ, БРА и БАБ, не наблюдали развития инсульта и хронической сердечной недостаточности, что свидетельствует о кардиопротекторных свойствах препаратов.

На рис. 2 представлено время, прошедшее до развития конечных точек. Наименьшие темпы

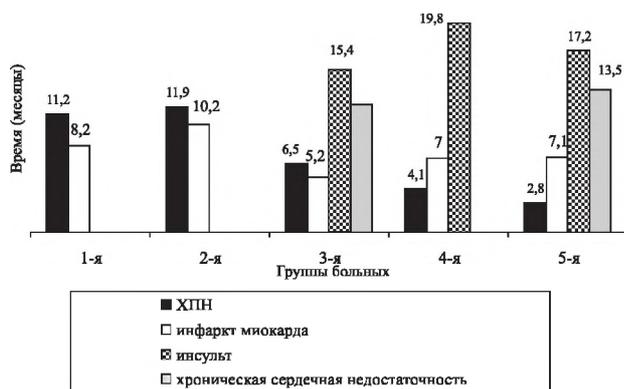


Рис. 2. Время до развития конечных точек (мес.).

формирования ХПН и более поздние сроки возникновения инфаркта миокарда отмечены в 1-й и 2-й группах. В этих же группах мы не наблюдали случаев развития хронической сердечной недостаточности и инсультов. В то же время в 5-й группе наблюдались самые короткие сроки развития признаков ХПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к изучаемой проблеме обусловлен несколькими обстоятельствами. Во-первых, АГ является важнейшим фактором, обуславливающим темпы прогрессирования нефропатии и сроки наступления ХПН [7]. Во-вторых, отсутствуют какие-либо эпидемиологические статистические данные, касающиеся частоты возникновения и тяжести течения сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии при П в сравнении с общей популяцией, эссенциальной и симптоматическими АГ. В-третьих, сегодня известна прямая корреляция концентрации МК крови и величины АД [4]. Показано, что превышение уровня МК более 420 мкмоль/л для мужчин и 340 мкмоль/л для женщин способствует увеличению АД. Представленные в литературных источниках данные свидетельствуют о том, что ГУК возникает у 25% пациентов, страдающих «мягкой» эссенциальной АГ и у 75% – «злокачественной» [6, 11]. В-четвертых, ГУК является ведущим фактором, инициирующим (?) или потенцирующим (?) почечные тубулоинтерстициальные процессы через влияние на синтез ренина и снижение активности почечной NO-синтазы в macula densa. В-пятых, в последние годы была обнаружена взаимозависимость между величиной ГУК и степенью гипертрофии нефронов, осуществляемая посредством активации ренин-ангиотензиновой системы. В-шестых, гипотетически АГ может являться одним из факторов, потенцирующих ГУК, поскольку ишемия почечной ткани, вызванная АГ, и интенсификация деградации АТФ на аденин и ксантин с последующим по-

вышением резорбции ксантинооксидазы сопровождается увеличением синтеза МК [12].

В последние годы активно обсуждается проблема взаимосвязи нарушенного обмена пуринов с величиной АД, частотой сердечно-сосудистых событий и формированием инсулинорезистентности, что дало повод рассматривать данную проблему в контексте метаболического синдрома [13, 14]. Продемонстрирована связь ГУК с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с АГ. Показано, что увеличение МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений в среднем на 10% [15].

Результаты исследований, проведенных в течение последних двух десятилетий, показали, что ПГН по своей природе является иммунокомплексным (с наличием депозитов IgG и комплемента) мезангиопролиферативным (до 80% больных) или мезангиокапиллярным (~ у 15–20% больных) гломерулонефритом [16, 17].

Согласно данным литературы, при П установлено повышение активности ангиотензина-2 как в периферической крови, так и в почечной ткани, в связи с чем терапия ИАПФ является патогенетически обоснованной [12]. Применительно к поражению почек ИАПФ могут применяться не только для коррекции АД, но и для первичной и вторичной профилактики нефропатии. Лосартан и в меньшей степени вальсартан, ирбесартан и эпросартан связываются с транспортными белками эпителия проксимальных канальцев, участвующих в реабсорбции МК [18]. БРА интенсифицируют элиминацию уратов мочой за счет снижения их реабсорбции в проксимальных канальцах. Урикозурический эффект лосартана сохраняется при сочетании с диуретиками, благодаря чему удается предотвратить увеличение уровня МК, индуцируемое одновременным приемом диуретиков. Это позволит назначать тиазидные диуретики без боязни увеличения ГУК. Гипоурикемический эффект аллопуринола и лосартана при их сочетанном приеме потенцируются [12]. Кроме того, БРА увеличивают кислотность мочи, что уменьшает вероятность формирования почечных конкрементов.

В ревматологии уже давно обсуждается проблема совместного применения ИАПФ с НПВС [19, 20]. Существует мнение, что такая комбинация вызывает обоюдное снижение эффективности классов препаратов. Кроме того, продолжительный прием НПВС может приводить к снижению СКФ, задержке жидкости, появлению отеков и усилению тяжести тубулоинтерстициальных нарушений при П.

В последние годы проводятся активные исследования, посвященные целесообразности и безопасности сочетанного применения ИАПФ и БРА

при АГ. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о потенцировании нефропротекторных свойств (результаты исследований CALM) [5, 12]. Кроме того, сегодня обсуждается вопрос о раннем начале терапии малыми дозами ИАПФ или БРА нормотензивных больных как первичными, так и вторичными гломерулонефритами для торможения прогрессирования и превентивирования формирования ХПН.

В последние годы при П стали активно применяться БКК. Считается, что БКК способны оказывать «мягкий» гипоурикемический эффект, механизм которого остается не изученным. Кроме того, их назначение оправданно с позиции метаболической нейтральности в отношении углеводного, липидного и пуринового обменов. Для усиления гипотензивных свойств БКК рекомендуют комбинировать с ИАПФ [5]. Представлены сообщения о способности БКК снижать концентрацию в крови метаболитов пуринового обмена инозина и оксипуринола [12].

Перспективной группой лекарственных средств при П считают ИИР, применение которых способствует уменьшению центральной и периферической симпатической активности. Метаболическая нейтральность моксонидина делает его привлекательным для лечения АГ, протекающей на фоне гиперлипидемии, инсулинорезистентности или инсулин-независимого сахарного диабета при П как с поражением почек, так и без такового [5, 21].

Неселективные БАБ обладают способностью усиливать ГУК, в связи с чем не используются при П. С появлением новых поколений БАБ (атенолола, метопролола, небиволола, бисопролола) без внутренней симпатомиметической активности возникла необходимость проведения исследований, направленных на оценку их влияния на состояние пуринового обмена и целесообразности применения при П [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина-2 при подагрическом гломерулонефрите свойственны нефропротекторные (торможение снижения скорости клубочковой фильтрации; уменьшение суточной протеинурии, степени тяжести альбуминурии и индекса клубочковой проницаемости), кардиопротекторные (снижение частоты инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности) и церебропротекторные (уменьшение частоты цереброваскулярных событий) свойства.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-2 обладают достоверным гипоурикемическим свойством.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина-2 и блокаторы кальциевых каналов имеют гиполипидемический эффект. Ингибитор имидазолиновых рецепторов моксонидин является метаболически нейтральным препаратом. Бета-адреноблокаторы обладают атерогенным эффектом.

Наибольшая частота достижения целевых цифр давления получена у больных, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. Более низкая (относительно других классов антигипертензивных препаратов) гипотензивная эффективность установлена для блокаторов рецепторов ангиотензина-2.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадюкин ВВ. Диагностика и лечение подагры. *Лечащий врач* 2004; 7: 16-21
2. Балкаров ИМ. Подагрический криз. *Клин мед* 2000; 78(3): С. 11-14
3. Zeng QY, Wang QW, Chen R et al. Primary gout in Shantou: a clinical and epidemiological study. *Chin Med J* 2003; 116: 66-69
4. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Толкачева ВВ, Караулова ЮЛ. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин фармакология и терапия* 2002; (3): 11-18
5. Синяченко ОВ. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. *Український ревматологічний журнал* 2003; (1): 35-41
6. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; (9): 5-10
7. Насонова ВА, Барокова ВГ. Подагра в конце XX века. *Consilium Medicum* 2002; (8): 3-6
8. Николенко ЮИ, Синяченко ОВ, Ананьева МН и др. Гиперурикемия и нарушения содержания аминокислот — предшественников пурина у больных аутоиммунными заболеваниями и подагрой. *Лікарська справа* 2005; (4): 34-36
9. Батюшин ММ. *Нефрология: основы доказательной терапии*. Феникс, Ростов-на-Дону, 2005: 348
10. Класифікація ревматичних захворювань суглобів (Рекомендації Асоціації ревматологів України). *Український ревматологічний журнал* 2004; (4): 71-78
11. Шостак Н, Логинова Т, Хоменко В, Рябкова А. Подагра: патогенез, клиника, лечение. *Врач* 2005; (4): 42-44
12. Дудаева ФМ, Барскова ВГ, Гордеев АВ. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре. *Тер арх* 2005; (5): 90-95
13. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. *Тер арх* 2004; (5): 14-17
14. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (2): 225-348
15. Wannamethee GS. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension Reports* 2001; (3): 190-196
16. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничев ДТ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер арх* 1999; (6): 23-27
17. Мухин НА. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертония. *Нефрология* 2000; (1): 109-111

18. Кобалава ЖД, Толкачева ВВ. Феномен лозартан-индуцированной урикозурии и гипоурикемии: патофизиологические механизмы и клиническое значение. Часть II. *Клин фармакология и терапия* 2003; (4): 14-17

19. Кравчун ЛГ, Бабаджан ВД, Молодан ВИ, Шевченко ОС. Особенности клинического применения АТ1-блокаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Doctor* 2005; (2): 26-29

20. Цурко ВВ, Преображенский ДВ, Обухов ОА. Взаи-

модействие нестероидных противовоспалительных препаратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у больных ревматическими заболеваниями (обзор). *Тер арх* 2003; (5): 64-70

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

Поступила в редакцию 17.11.2005 г.