

© О.В.Синяченко, Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, 2005
УДК 616.611-002-036.12+616.12-008.331.1-02]-08.217.24.015

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

RESULTS OF PROLONGED APPLICATION OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS IN TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Цель работы заключалась в оценке влияния представителей разных субклассов блокаторов кальциевых каналов на клинико-лабораторные показатели у гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом, протекающим с анефротическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 112 гипертензивных больных хроническим гломерулонефритом с анефротическим синдромом. Распределение больных в 5 групп проводилось на основании разработанных критериев. Группы не отличались между собой по возрасту начала заболевания, морфологическому варианту заболевания и половому составу. В 1-ю группу включены 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин), получавших пролонгированный нифедипин (30-120 мг/сутки в 2 приема); во 2-ю – 26 пациентов (20 мужчин и 6 женщин), получавших верапамил (120-480 мг/сутки в 3 приема), из них 8 – получали ретардную форму препарата (120-240 мг/сутки) 1-2 раза в сутки; в 3-ю – 24 человека (19 мужчин и 5 женщин), получавших амлодипин (5-10 мг/сутки); в 4-ю – 19 больных (10 мужчин и 9 женщин), получавших дилтиазем (90-360 мг/сутки); в 5-ю – 18 больных (10 мужчин и 8 женщин), получавших лацидипин (4-8 мг в 1 прием). Исследование включало вводный период, рандомизацию больных в группы наблюдения и основной период (начало приема лекарственного препарата и отработка его дозы в кратности приема). До начала приема блокатора кальциевых каналов, через 3 недели от начала лечения и через 3 года от начала наблюдения за пациентами, исследовали суточную протеинурию, фибронектинурию, подсчитывали: скорость клубочковой фильтрации, индекс клубочковой проницаемости и степень тяжести альбуминурии. Изучали белковые фракции сыворотки крови, содержание общего холестерина и триглицеридов, выполняли нефробиопсию, мониторировали артериальное давление. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У лацидипина, дилтиазема и верапамила установлены ренопротекторные свойства, проявляющиеся в способности снижать суточную протеинурию, степень тяжести альбуминурии и индекс клубочковой проницаемости. Амлодипин и нифедипин напротив увеличивали суточную протеинурию, однако эти препараты достоверно уменьшали концентрацию общего холестерина и триглицеридов сыворотки крови, в связи с чем они могут быть рекомендованы для лечения вторичной гиперлипидемии у гипертензивных пациентов хроническим гломерулонефритом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ренопротекторные свойства установлены у лацидипина, верапамила и дилтиазема, в связи с чем они могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств «первой линии» у гипертензивных пациентов хроническим гломерулонефритом.

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the influence of representatives of different subclasses of calcium channels on clinico-laboratory indices of hypertensive patients having chronic glomerulonephritis with anephrotic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 112 hypertensive chronic glomerulonephritis patients with anephrotic syndrome. The patients were divided into 5 groups on the basis of the specially developed criteria. The patients of each group were of the same age at the beginning of the disease, the same morphological variant of the disease and the same gender. The first group included 25 patients (20 men and 5 women) given prolonged nifedipin (30-120 mg/day in two takings); the second group included 26 patients (20 men and 6 women) given verapamil (120-480 mg/day in 3 takings), 8 of them were given a retard form of the medicine (120-240 mg/day 1-2 times a day); the third group consisted of 24 patients (19 men and 5 women) given amlodipin (5-10 mg/day); the fourth group consisted of 19 patients (10 men and 9 women) given diltiazem (90-360 mg/day); the fifth group consisted of 18 patients (10 men and 8 women) given lacidipin (4-8 mg in one taking). The investigation included the initial period, randomization of the patients into groups of observation and the main period (the beginning of taking the drugs and working through the doses and number of taking). Before the beginning of taking the calcium channel blocker, in 3 weeks after the beginning of treatment and in 3 years after the beginning of observation the patients were investigated for diurnal proteinuria, fibronectinuria. Calculations of glomerular filtration rate, index of glomerular permeability and degree of albuminuria were made. Protein fractions of blood serum, content of total cholesterol and triglycerides were studied. Nephrobiopsy was made as well as monitoring of arterial pressure. **RESULTS.** Lacidipin, diltiazem and verapamil were found to have renoprotective properties such as the ability to reduce diurnal proteinuria, the degree of albuminuria and glomerular filtration index. In contrast, amlodipin and nifedipin increased the diurnal proteinuria, but significantly reduced the concentration of total cholesterol and triglyceride of blood serum. So they can be recommended for the treatment of secondary hyperlipidemia in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis. **CONCLUSION.** Renoprotective properties of lacidipin, diltiazem and verapamil allow them to be considered as hypotensive medicines of «the first line» in hypertensive patients with chronic glomerulonephritis.

Key words: calcium channel blockers, arterial hypertension, chronic glomerulonephritis

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня продолжается изучение механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН). В большинстве случаев заболевание протекает с гипертензивным и анефротическим синдромом (АНС).

В последние годы благодаря результатам контролируемых и неконтролируемых исследований были установлены нефропротекторные свойства некоторых групп препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензина-2 [1–3]. В последние годы установлены ренопротекторные свойства и у недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) группы верапамила и дилтиазема [4, 5]. Эффективность дигидропиридиновых БКК и их влияние на факторы прогрессирования ХГН, а также на прогноз и выживаемость находятся в стадии изучения.

Цель работы заключалась в оценке влияния представителей разных химических групп БКК на клинико-лабораторные показатели ХГН у гипертензивных больных с АНС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 112 гипертензивных больных ХГН с АНС. Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. Критериями включения в исследование являлись: наличие морфологически верифицированного ХГН, протеинурия ненефротического уровня, гломерулярная эритроцитурия и (или) цилиндрурия, артериальная гипертензия (АГ). Критериями исключения из исследования служили: наличие нефротического синдрома, хроническая почечная недостаточность (ХПН), сердечная недостаточность, наличие сердечных блокад и нарушения ритма.

Пациенты были распределены в 5 групп: в 1-ю группу включены 25 пациентов (20 мужчин и 5 женщин), получавших пролонгированный нифедипин (30-120 мг/сутки в 2 приема); во 2-ю – 26 пациентов (20 мужчин и 6 женщин), получавших верапамил (120-480 мг/сутки в 3 приема), из них 8

– лечились ретардной формой препарата (120-240 мг/сутки) 1-2 раза в сутки; в 3-ю – 24 человека (19 мужчин и 5 женщин), получавших амлодипин (5-10 мг/сутки); в 4-ю – включены 19 больных (10 мужчин и 9 женщин), получавших дилтиазем (90-360 мг/сутки); в 5-ю – 18 больных (10 мужчин и 8 женщин), получавших лацидипин (4-8 мг в 1 прием). Целевым уровнем давления (ЦУД) считали 130/85 мм.рт.ст.

Исследование включало несколько этапов (рисунков). Вводный период подразумевал госпитализацию больных в стационар, подбор согласно разработанным критериям, распределение их в группы, ограничение потребления в пищу поваренной соли, отмену ранее получаемого лечения, в том числе и гипотензивных препаратов, верификацию ХГН (клиническую и морфологическую).

До начала назначения БКК исследовали суточную протеинурию (СП), фибронектинурию (ФН), основываясь на результатах пробы Реберга-Тареева, подсчитывали: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), индекс клубочковой проницаемости (ИКП) и степень тяжести альбуминурии (СТА). Определяли содержание белковых фракций, общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, выполняли нефробиопсию, мониторировали артериальное давление.

Рандомизация пациентов в группы проводилась с учетом однотипности возрастно-половых характеристик, особенностей течения заболевания и морфологического варианта ХГН. В этой связи группы пациентов не различались по возрасту ($\chi^2=0,65$, $p=0,51$), морфологическому варианту заболевания ($\chi^2=0,74$, $p=0,94$), возрасту в дебюте заболевания ($\chi^2=0,83$, $p=0,68$) и полу ($\chi^2=7,2$, $p=0,12$).

Прижизненное морфологическое исследования почечной ткани выполнено 40 (35,7%) пациентам. Нефробиопсия проводилась при помощи иглы Силвермена под контролем ультразвука. Биоптат фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Окраску по Маллори выполняли для идентифика-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных

Клинико-лабораторная характеристика	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
Возраст в начале заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	35,5 $\pm$ 0,2	35,9 $\pm$ 0,5	36,5 $\pm$ 0,3	37,5 $\pm$ 0,2	36,1 $\pm$ 0,1
Длительность заболевания ($\bar{X} \pm m$, годы)	13,0 $\pm$ 0,1	12,6 $\pm$ 0,5	11,4 $\pm$ 0,2	12,5 $\pm$ 0,5	12,2 $\pm$ 0,4
Морфологический вариант ХГН, абс (%):					
-мезангиопролиферативный	6	6	5	5	5
-мезангио-капиллярный	(24,0%)	(23,0%)	(20,8%)	(26,3%)	(27,8%)
-фокально-сегментарный склероз	1(4,0%)	2(7,7%)	2(8,3%)	2(10,5%)	1(5,6%)
-гиалиноз	1(4,0%)	1(3,8%)	1(4,2%)	1(5,2%)	1(5,6%)

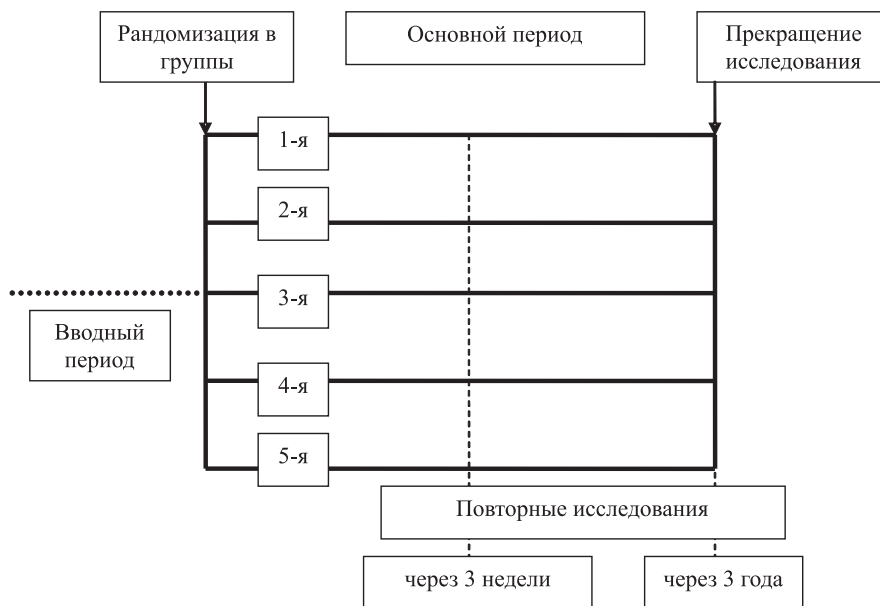


Рисунок. Дизайн исследования.

ции соединительнотканых структур, а окраску конгорот – для выявления амилоида. С целью обнаружения нейтральных мукополисахаридов базальных мембран ставили ШИК-реакцию.

Концентрацию в моче ФН получали по формуле: $\text{ФН} = \text{СП} \times 0,04 + 0,48$. СТА подсчитывали по формуле:

$$\text{СТА} = \lg \left[\frac{2810 \cdot \text{Ка}}{\text{Ккр}} \right], \text{ где Ка – клиренс альбумина, Ккр – клиренс креатинина, который получали в ходе проведения пробы Реберга-Тареева. ИКП оценивали по формуле: } \text{ИКП} = \frac{P \cdot d}{\text{Ккр}}, \text{ где}$$

Р – концентрация белка в моче, d – минутный диурез, Ккр – клиренс креатинина.

Основной этап исследования включал прием больными каждой группы только одного БКК и исследование клинико-лабораторных показателей через 3 недели (на этапе выписки из стационара) и 3 года от начала терапии.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи компьютерных программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияний терапии на клинико-лабораторные показатели представлена в табл. 2, из которой следует, что продолжительный прием нифедипина (3 года) приводил к увеличению СП и ИКП. Даже в первые 3 недели от начала лечения отмечено

увеличение СКФ, что, вероятно, является отражением влияния препарата на тонус прегломерулярных артерий. Вместе с тем, в ходе лечения показатели СТА и ФН не изменялись. Позитивным моментом терапии является благоприятное влияние препарата на показатели ОХ.

Иные результаты получены в группе пациентов, получавших верапамил. Наиболее позитивным с точки зрения ренопротекции является способность верапамила снижать уровень СП, ИКП, ФН и СТА, причем такой эффект проявился лишь после продолжительного применения препарата. При этом верапамил не оказывал статисти-

чески значимого влияния на СКФ и показатели ОХ и ТГ.

Амлодипин, так же как и нифедипин, при длительном лечении вызывал статистически значимое увеличение СП, СТА и ИКП. В то же время не получено достоверных различий до и после лечения для показателей СКФ и ФН, однако при этом наблюдалось уменьшение гипертриглицеридемии.

По влиянию на СП эффекты дилтиазема и верапамила близки. При длительном лечении дилтиаземом наблюдалось уменьшение суточной потери белка, СТА, ИКП и постепенное увеличение СКФ. Статистически значимых различий показателей ОХ и ТГ до и после лечения получено не было.

Лацидипин, так же как и верапамил и дилтиазем, оказывал положительное влияние на СП, СТА, ФН, ИКП, однако при этом не изменял концентрации ОХ и ТГ крови.

Показатель ЦУД во всех группах имел приблизительно одинаковые результаты, которые согласуются с литературными данными, свидетельствующими о том, что при ренопаренхимной гипертензии монотерапия БКК эффективна лишь у 70-80% больных [11]. Вместе с тем остается неизученным влияние различных представителей БКК на циркадный ритм артериального давления при ХГН.

Характеристика побочных эффектов и причин отмены БКК представлена в табл. 3. Так, на фоне применения дигидропиридиновых БКК чаще наблюдались головная боль, покраснение кожных покровов, тахикардия и отеки, ставшие основной причиной отмены этой группы препаратов.

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели

Маркеры	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
СП (г/сут)	1,7±0,09 1,8±0,16 2,5±0,08 ²⁽³⁾	1,9±0,11 1,3±0,04 ¹⁾ 0,6±0,04 ²⁽⁴⁾	1,8±0,12 1,9±0,05 2,2±0,09 ²⁽³⁾⁽⁸⁾	2,0±0,14 1,8±0,21 1,0±0,46 ²⁾	2,2±0,40 2,0±0,36 ¹⁽¹⁰⁾ 1,5±0,09 ⁷⁽¹⁰⁾
СКФ (мл/мин)	102,0±8,12 126,8±1,22 ¹⁾ 133,4±6,04 ²⁽³⁾	100,8±3,42 108,1±5,16 ⁴⁾ 105,6±3,44 ⁴⁾	99,8±2,50 104,9±2,98 ⁵⁾ 108,8±4,59 ⁵⁾	94,8±2,11 95,1±4,18 ⁶⁽⁹⁾ 97,6±3,23 ⁶⁾	105,9±4,24 102,8±3,25 ⁷⁾ 100,1±4,46 ⁷⁾
СТА	15,6±1,20 15,0±2,05 16,3±0,35	16,0±1,88 15,1±2,12 8,6±0,09 ²⁽³⁾⁽⁴⁾	17,6±3,21 18,3±3,24 ⁵⁾ 21,9±1,89 ⁵⁽⁸⁾	16,2±2,33 14,8±3,05 7,8±0,29 ²⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁹⁾	18,3±2,30 13,6±3,34 14,4±1,21 ⁷⁽¹⁰⁾
ИКП	0,33±0,011 0,39±0,041 0,53±0,080 ²⁽³⁾	0,39±0,001 0,29±0,007 0,19±0,007 ²⁽⁴⁾	0,36±0,009 0,38±0,003 0,41±0,005 ⁸⁾	0,38±0,012 0,35±0,007 0,26±0,005 ⁶⁽⁹⁾	0,32±0,003 0,28±0,004 ⁷⁾ 0,25±0,006 ⁷⁽¹⁰⁾
ФН (мкг/мл)	0,77±0,094 0,76±0,021 0,81±0,013	0,82±0,035 0,71±0,024 0,35±0,011 ²⁽³⁾⁽⁴⁾	0,75±0,078 ⁸⁾ 0,72±0,035 0,76±0,033 ⁸⁾	0,78±0,038 ⁹⁾ 0,70±0,034 0,69±0,092 ⁹⁾	0,72±0,025 ¹⁰⁾ 0,66±0,019 ⁷⁽¹⁰⁾ 0,61±0,018 ³⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾
ОХ (ммоль/л)	7,8±0,61 6,7±0,23 5,5±0,17 ³⁾	7,5±0,17 7,2±0,20 7,0±0,25	7,4±0,54 7,0±0,22 6,6±0,28	6,9±0,12 ⁹⁾ 6,6±0,25 6,5±0,18	7,5±1,33 7,2±2,53 6,6±2,16
ТГ (ммоль/л)	2,3±0,23 2,2±0,18 2,0±0,09	2,4±0,40 2,1±0,32 1,7±0,18	2,1±0,33 1,8±0,42 1,4±0,28 ⁵⁾	1,9±0,09 1,8±0,12 ⁹⁾ 1,8±0,35	1,7±0,29 1,5±0,25 1,5±0,14
ЦУД (%)	18(72,0%)	17(65,4%)	15(62,5%)	13(68,4%)	14(77,8%)

Примечания: ¹⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 недели от начала терапии статистически достоверны; ²⁾ различия аналогичных показателей до лечения и через 3 года от начала терапии статистически достоверны; ³⁾ различия аналогичных показателей через 3 недели и 3 года статистически достоверны; ⁴⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ⁵⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁶⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 4-й групп статистически достоверны; ⁷⁾ различия между аналогичными показателями 1-й и 5-й групп статистически достоверны; ⁸⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 3-й групп статистически достоверны; ⁹⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 4-й групп статистически достоверны; ¹⁰⁾ различия между аналогичными показателями 2-й и 5-й групп статистически достоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все эффекты БКК с патофизиологической точки зрения можно условно разделить на 3 группы: гемодинамические, негемодинамические и не почечные. Негемодинамические эффекты БКК проявляются во влиянии на образование свободных радикалов, уменьшении перегрузки почечных клеток кальцием, препятствии образованию кальцификатов в паренхиме, снижении тубулярного транспорта натрия [5]. К непочечным качествам БКК относят антиатерогенный эффект и способность вызывать регрессию гипертрофированного миокарда левого желудочка. В контексте влияния

БКК на атерогенез показана способность дигидропиридиновых БКК уменьшать концентрацию ОХ у пациентов с эссенциальной гипертензией. Это обстоятельство приобретает особый интерес с позиции того, что у большинства гипертензивных больных ХГН развивается вторичная гиперлипидемия, нередко проявляющаяся изменением концентрации в сыворотке крови неэстерифицированных жирных кислот, общих липидов, бета-липопротеидов, фосфолипидов и лецитина.

БКК способны тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижать образование тромбосана и простагландинов, повышать продукцию NO, а

также в некоторой степени потенцировать фибринолиз [6].

Таблица 3

Частота побочных эффектов (в числителе) и отмены (в знаменателе) подклассов БКК

Побочные эффекты БКК	Группы больных				
	1-я (n=25)	2-я (n=26)	3-я (n=24)	4-я (n=19)	5-я (n=18)
Головная боль	6(24,0%) 1(4,0%)	2(7,7%)	5(20,8%) 2(8,3%)	1(5,3%)	-
Покраснение кожных покровов	4(16,0%)	-	3(12,5%)	-	1(5,6%)
Тахикардия	4(16,0%) 1(4,0%)	1(3,8%)	2(8,3%)	1(5,3%)	1(5,6%)
Отеки	7(28,0%) 3(12,0%)	2(7,7%) 1(3,8%)	5(20,8%) 1(4,2%)	-	-
Дисфункция синусового узла	1(4,0%)	4(15,4%) 1(3,8%)	-	-	1(5,6%)

К гемодинамическим эффектам БКК относят способность оказывать влияние на системное и интрагломерулярное давление. Гемодинамические эффекты БКК играют главенствующую роль у гипертензивных больных, поскольку АГ является од-

ним из факторов, ускоряющих течение ХГН и развитие ХПН [7]. При отсутствии адекватной ренопротекции у гипертензивных пациентов ХГН существование периода сохранной функции почек обычно ограничивается 2–10 годами с момента развития АГ, после чего дебютирует ХПН.

АГ относится к важнейшим факторам прогрессирования ХГН, наличие которой устанавливают в 52,4–55% случаев [8]. АГ является первым симптомом заболевания у 38 % больных. Частота развития АГ при ХГН зависит от множества причин, среди которых: морфологический вариант ХГН, степень выраженности нефросклеротических процессов, частота обострений, уровень протеинурии, наличие нефротического синдрома, состояние почечного крово- и плазматока. Адекватное снижение системного артериального давления при хронических заболеваниях почек позволяет тормозить прогрессирование нефросклеротических процессов и предотвратить развитие почечной недостаточности [2].

Эффекты БКК в отношении почечной гемодинамики в значительной степени связаны с влиянием на ауторегуляцию гломерулярного кровотока, поддерживаемого двумя основными механизмами. Один из них – сокращение афферентной артериолы в ответ на увеличение интрагломерулярного давления. Другой определяется канальцево-клубочковой обратной связью – сигнал об изменении состава канальцевой жидкости передается на афферентный сосуд и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов [9].

Ауторегуляция почечного кровотока напрямую связана с сократимостью гладких мышц артериол, которая, в свою очередь, является Ca^{2+} -зависимой. При применении БКК релаксации подвергается афферентная артериола нефрона, что приводит к увеличению притока крови к клубочку и повышению ультрафильтрации [5].

По степени влияния на механизм ауторегуляции почечного кровотока были продемонстрированы некоторые различия субклассов БКК. Так, дигидропиридиновые БКК изменяют естественную способность почек поддерживать ауторегуляцию, вызывая выраженную дилатацию афферентной артериолы. Следствием этого является передача системного давления на капилляры клубочка, что в условиях активации системной и (или) почечной ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем усугубляет гломерулярную гипертензию – важный механизм прогрессирования ХГН [5, 10].

Метаанализ ряда контролируемых и неконтролируемых исследований эффективности антигипертензивной терапии при хронической болезни почек

длительностью до 6 месяцев показал, что 10% снижение давления от исходного приводит в среднем к 14% снижению протеинурии. При этом применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и недигидропиридиновых БКК было ассоциировано с более выраженной редукцией протеинурии в сравнении с другими препаратами [11, 13]. При этом подчеркивается, что степень снижения протеинурии была значительно больше при применении недигидропиридиновых БКК в сравнении с нифедипином (-21 % и -8%).

Важнейшим фактором прогрессирования ХГН является протеинурия [4, 6]. Считается, что дигидропиридиновые производные, эффективно снижая АГ, могут вызвать нежелательное у такой категории больных увеличение протеинурии за счет способности снижать тонус приводящей артериолы. Напротив недигидропиридиновые БКК группы дилтиазема и верапамила не влияют на тонус приводящей артериолы [5]. Следовательно, недигидропиридиновые производные могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств, обладающих нефропротекторными качествами. Снижение протеинурии осуществляется также за счет уменьшения проницаемости гломерулярной базальной мембраны для макромолекул белка (этот эффект наступает лишь через несколько недель или месяцев от начала постоянного приема), а также торможения пролиферации мезангия и темпов склерозирования клубочков и интерстиция [12].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при лечении диабетической нефропатии недигидропиридиновыми БКК замедление темпов прогрессирования ХПН даже сопоставимо с эффектами ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [14], а при комбинированном применении двух групп препаратов отмечается потенцирование нефропротекторных свойств.

Клинические исследования клиренса нейтральных декстранов и Ig G показали, что недигидропиридиновые БКК, в отличие от дигидропиридиновых, наряду со снижением экскреции белка приводили к существенному снижению проницаемости базальной мембраны клубочка, особенно к макромолекулам, причем подобные эффекты не зависели от величины системного давления [5].

Пролиферативные и гиперпластические изменения в почечной ткани с последующим развитием гломерулосклероза являются морфологической основой прогрессирования ХГН. Внутриклеточный Ca^{2+} играет существенную роль в этих необратимых процессах, поскольку пропролиферативные эффекты цитокинов, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} [5]. Пролифе-

рация мезангиальных клеток человека, зависящая от цитокинов, также сопровождается увеличением содержания Ca^{2+} .

С одной стороны, БКК могут оказывать антипролиферативный эффект в отношении клубочков за счет снижения системного давления и уменьшения гипертензивного стресса в плане гломерулярных капилляров в условиях гломерулярной гипертензии. С другой, они снижают степень клубочковой гипертрофии независимо от их системного гипотензивного эффекта и оказывают влияние на интрагломерулярное давление. БКК различных классов (нифедипин, исрадиалпин, верапамил, дилтиазем) могут тормозить пролиферативную активность эндотелиоцитов, индуцированную P-FGF *in vitro* [3]. Полагают, что верапамил и дилтиазем более активны в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, чем дигидропиридиновые производные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе длительного применения различных субклассов БКК ренопротекторные свойства установлены у лацидипина, дилтиазема и верапамила, что проявлялось достоверным снижением СП, СТА и ИКП. В этой связи они могут рассматриваться с позиции гипотензивных средств «первой линии» у гипертензивных пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Амлодипин и нифедипин, напротив, увеличивали СП, в связи с чем их длительное использование у гипертензивных больных ХГН с АНС в виде монотерапии, очевидно, является нецелесообразным. Кроме того, учитывая неблагоприятное влияние на величину СП и частоту появления отеков, их применение окажется неоправданным при выраженной протеинурии. Вместе с тем, амлодипин

и нифедипин являются средством выбора при ренопаренхимной АГ, сочетающейся с вторичной гиперлипидемией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Топчий ИИ. Механизмы развития прогрессирующих гломерулопатий и основные направления ренопротекции. *Врач практика* 2004; (2): 4-8
2. Luis MR, Jose LR. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 50-52
3. Martinez-Maldonado M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 63-66
4. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156 (6): 602-611
5. Добронравов ВА, Царькова ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; (1): 7-21
6. Мосина НВ, Есаян АМ. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология* 2004; (1): 22-28
7. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; (1): 7-14
8. Пиріг ЛА. Артеріальна гіпертензія як клінічно-класифікаційна ознака гломерулонефриту (огляд літератури та власних досліджень). *Журн АМН України* 2002; 8(2): 291-301
9. Лапчинська ІІ, Журило ТЄ, Селюк ММ, Громова АЄ. Ефективність лацидипіну в лікуванні хворих на хронічний гломерулонефрит та діабетичну нефропатію. *Лік справа* 2002; (2): 116-120
10. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер Архив* 2004; (6): 39-46
11. Таран О, Дудар І, Таран А, Валецька Р. Лікування ренопаренхімної гіпертензії. *Ліки України* 2003; (2): 11-14
12. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 61(80): 62-62
13. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: 31-42
14. Leendert CP. Glomerular hypertension - an underappreciated aspect of chronic rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 213-229

Поступила в редакцию 18.12.2004 г.