

ОСОБЕННОСТИ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ



Л.В. Климчук, И.И. Лесной,
Е.Ю. Белка, О.А. Войленко,
Ю.В. Витрук, Э.А. Стаховский

Адрес:

Климчук Людмила Вячеславовна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 259-02-61
E-mail: osecka@bigmir.net

82

В статье представлены данные о нефропротекторной терапии при хирургическом лечении больных с опухолью почки. Среди механизмов, участвующих в формировании нефросклероза, ключевая роль принадлежит ангиотензину II. Нормализация артериального давления имеет большое значение для предупреждения нефросклероза (как первичного, так и вторичного) и устранения внутривенной гипертензии. Этот факт объясняет важность применения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему у данной категории пациентов. В статье приведены сведения об эффективности препаратов для нефропротекторной терапии, таких как ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, пентоксифиллин, маннитол и низкомолекулярные гепарины, у больных после резекции почки с диабетической и недиабетической нефропатией.

Перспективным направлением в повышении эффективности органосохраняющего хирургического лечения больных раком почки является выполнение локальной ишемии и применение дополнительных методов профилактики ее последствий, которые могут привести к снижению уровня почечной функции.

К методам профилактики нефросклероза можно отнести: адекватную гидратацию, поддержание нормального артериального давления (АД) и нефропротекторную терапию, которая позволяет улучшить микроциркуляцию в почках, поддерживать оптимальную почечную перфузию и предупредить вазоспазм кортикального слоя почки во время ишемии [4].

Почка является одним из важных органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ). Больные со злокачественными новообразованиями, сахарным диабетом (СД) и лица пожилого возраста представляют собой особую группу риска по наличию явной или скрытой почечной дисфункции. Это делает актуальным не только применение нефропротективных препаратов — блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при микроальбуминурии и протеинурии, но и использование препаратов с двойным путем выведения для предотвращения возможной кумуляции.

Нефропротекторная терапия — комплекс различных мер, включающих лекарственную терапию, диету и модификацию образа жизни, направленных на сохранение функции почек или торможение скорости ее снижения независимо от основного заболевания. Она предотвращает или тормозит нарастание хронической почечной недостаточности (ХПН), приводящей к почечной смерти и необходимости диализа и трансплантации почек. Основной упор при снижении внутривенной гиперфильтрации, уровня активности

ренина, ангиотензина II (Ang II), альдостерона, а также для снижения протеинурии (помимо лечения основного заболевания, приводящего к прогрессированию дисфункции почек) делают на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чего достигают регулярным и долгосрочным (пожизненным) приемом ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов, или блокаторов ренина на фоне диеты с ограничением поваренной соли. Действие данных препаратов имеет нефропротекторный характер благодаря снижению внутривенной гипертензии и нефросклероза, то есть даже в случае нормального уровня системного АД [1].

В течение первых 30 сут после операции на почке в организме происходит существенное повышение концентрации сосудосуживающих биогенных аминов (адреналин, норадреналин) на фоне относительного дефицита сосудорасширяющих биогенных аминов (в частности, дофамина), что косвенно указывает на возможность нарушения органного сосудистого тонуса с возможными явлениями тканевой гипоперфузии и гипоксии. Подобные изменения носят менее выраженный и стойкий характер после резекции почки, чем после нефрэктомии. Это свидетельствует о лучших условиях микроциркуляции в органах и тканях после резекции почки по сравнению с нефрэктомией [6].

Одним из центральных в современной нефрологии является вопрос о механизмах прогрессирования хронических заболеваний почек. Финалом этого процесса является развитие ХПН. В настоящее время не подвергается сомнению факт, что ХПН является неизбежным и естественным исходом практически всех нефропатий [6].

Ключевые слова: нефропротекторная терапия, хроническая почечная недостаточность, ренин-ангиотензиновая система.

ХПН — синдром, обусловленный необратимым снижением функции почек вследствие значительного (не менее чем на 30%) уменьшения количества действующих нефронов, который проявляется изменением регулируемых почками параметров гомеостаза с сопутствующими нарушениями метаболизма и развитием патологии ряда органов и систем.

Хронические заболевания почек неизбежно приводят к ХПН вследствие постепенного прогрессирования склероза почечной ткани. Поэтому снижения темпов развития ХПН можно добиться только при изучении процессов нефросклероза и разработки эффективных методов его предупреждения и замедления. Углубленное изучение этого вопроса, начатое еще в 70-х годах, показало, что в основе формирования и прогрессирования нефросклероза лежит действие совокупности клеточных и молекулярных механизмов, представляющих собой комплекс процессов, направленных на репарацию тканей организма в ответ на их повреждение [6].

В.М. Brenner и S. Anderson предложили гипотезу, объясняющую влияние почки на развитие АГ уменьшением количества функционирующих нефронов, которое может быть врожденным или приобретенным вследствие хронического заболевания или хирургического вмешательства. Уменьшение количества нефронов и обусловленное этим снижение экскреции натрия и воды приводят к увеличению объема циркулирующей крови и АД. Задержка натрия почками и повышение АД, в свою очередь, дают толчок к повышению давления в капиллярах клубочков и их склерозированию. Уменьшение массы действующих нефронов (МДН) само по себе ведет к адаптивному, функциональному и структурным изменениям оставшихся функционирующих нефронов с исходом в прогрессирующий гломеруло- и нефросклероз [5, 7]. Адаптационные гемодинамические сдвиги влекут за собой цепь взаимосвязанных изменений: напряжение и натяжение стенки капилляров клубочка, нарушение ее целостности и проницаемости, формирование микротромбов и микроаневризм. Этому способствуют дисфункция эндотелия, повреждение гломерулярного эпителия, оголение базальной мембраны. Как следствие, возникает трансудация макромолекул в мезангий и полость капсулы Шумлянского — Боумена, что приводит к перегрузке и дисфункции мезангиальных клеток и канальцевого эпителия с повышенной выработкой цитокинов и факторов роста (им в настоящее время отводится ключевая роль) и завершается в конечном счете формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [7, 11].

Поражение почек вследствие АГ или, точнее, в результате патологических изменений в почечных артериях мелкого калибра называют первичным нефросклерозом. Вторичный нефросклероз

развивается вследствие заболеваний почек, таких как гломерулонефрит, поликистоз, обструктивные заболевания и др. Ранняя диагностика АГ и ее настойчивое лечение являются необходимыми компонентами сохранения функции почек у пациентов с нефрологическими заболеваниями [22].

Помимо снижения АД, большое значение для предупреждения нефросклероза (как первичного, так и вторичного) имеет устранение внутр клубочковой гипертензии. Полагают, что выраженность поражения почек больше зависит от давления в клубочках и от степени гипертрофии гломерул, чем от уровня системного АД. Антигипертензивные препараты, способные уменьшать внутр клубочковую гипертензию, оказывают более существенное нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутр почечную гемодинамику. Уменьшение протеинурии также оказывает ренопротекторное действие. Ухудшение функции почек происходит быстрее у больных с выраженной протеинурией. Напротив, уменьшение ее выраженности в начале антигипертензивной терапии является предиктором более благоприятного течения заболевания почек в дальнейшем [38].

В исследовании MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) показано, что у больных с протеинурией, не достигающей 1 г/сут, наилучшие исходы (наименьшее прогрессирование снижения скорости клубочковой фильтрации) отмечены при АД < 130/80 мм рт. ст., а у пациентов с протеинурией, равной или превышающей 1 г/сут, — при АД < 125/75 мм рт. ст. В связи с этим разработаны рекомендации ВОЗ (1999) о необходимости более агрессивного снижения АД (< 125/75 мм рт. ст.) у больных с поражением почек и протеинурией 1 г/сут, чем у пациентов с поражением почек и протеинурией < 1 г/сут или без нее (до 130/80 мм рт. ст.) [39, 40].

Перспективным является применение иАПФ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Согласно данным, полученным в исследовании TROPHY (Treatment in Obese Patients With Hypertension), при применении иАПФ (лизиноприла) у пациентов с ожирением II—III степени нормализации АД удалось достичь в 60% случаев, в то время как при назначении гидрохлоротиазида — в 43%. При этом > 50% больных получали лизиноприл в невысоких дозах — 10 мг/сут и около 45% — гидрохлоротиазид в сравнительно высоких дозах — 50 мг/сут (Reisin E. et al., 1997) [11, 33].

Кроме того, доказан выраженный нефропротекторный эффект иАПФ (лизиноприла). Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого испытания, в котором приняли участие

530 пациентов с СД 1-го типа в возрасте 20—59 лет с нормоальбуминурией или микроальбуминурией. Согласно полученным данным лизиноприл замедляет прогрессирование поражения почек у больных с СД 1-го типа с нормальным уровнем АД и микроальбуминурией (либо ее отсутствием). При этом наибольший эффект отмечали у пациентов с микроальбуминурией. Результаты данного исследования также показали, что лизиноприл не повышает риск возникновения эпизодов гипогликемии при инсулинозависимом СД (The EUCLID — Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes — Study Group, 2007) [36].

Связь между гипертрофией клубочка и его склерозированием отметила также А. Fogo и при других поражениях почек, возникающих, в частности, при СД или гипоксии. Совокупность полученных данных позволила автору высказать мысль, что увеличение размера клубочка является признаком действия факторов роста, стимулирующих его гипертрофию и повышенное накопление в нем внеклеточного матрикса, который и является субстратом гломерулосклероза [32, 34]. А. Fogo предполагает, что стимулы, которые содействуют росту клубочков и гломерулосклерозу, включают: 1) потерю массы почки; 2) высокую протеинурию или большое потребление поваренной соли; 3) действие ряда медиаторов и гормонов, таких как гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, андрогены, глюкокортикоиды и вазоактивные молекулы (Ang II, эндотелин) [33, 34].

В качестве другого механизма стимуляции фиброзирующих факторов риска и цитокинов в современной литературе рассматривают гипоксию.

По мнению L.C. Fine и соавторов [29], вся цепь событий, возникающих при далеко зашедших поражениях почек, не может быть объяснена только гемодинамическими адаптационными сдвигами. В связи с этим, не отрицая значения адаптивных гемодинамических механизмов, они предлагают так называемую унифицирующую гипоксическую гипотезу, согласно которой основным фактором, определяющим процессы фиброгенеза в почке, является хроническая гипоксия. По мнению авторов этой гипотезы, гибели части почечной паренхимы неизбежно сопутствует ишемия, возникающая в связи с запустением и атрофией канальцев и перитубулярного капиллярного русла. Она непосредственно стимулирует фиброгенез как в интерстиции, так и в клубочках, и эти процессы действуют наряду с теми, которые связаны с гиперперфузией и гиперфильтрацией. Авторы полагают также, что характерное для уменьшения МДН повышение внутр клубочкового давления играет важную роль не только через инициацию гиперфильтрации,

но и через его трансмиссию на эфферентные артериолы и далее на интерстиции, что ведет к дальнейшему повреждению и гибели оставшихся нефронов. Значение гипоксии в формировании нефросклероза L.C. Fine и соавторы подтверждают собственными данными, демонстрирующими стимуляцию под влиянием ишемии продукции профиброзирующих цитокинов и факторов роста в культуре клеток канальцевого эпителия и мезангиоцитов [29].

В настоящее время не подвергается сомнению постулат, что, независимо от пусковых механизмов, повышенная продукция ряда медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (TCP), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) и др., **лежит в основе развития** гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [23–26].

В цепи событий, инициирующих и поддерживающих процессы нефросклероза, большое значение уделяют роли Ang II [8, 12] — основному эффектору РАС. Его внутрипочечная концентрация в тысячи раз выше, чем уровень в крови. В почках имеются все компоненты РАС: ангиотензиноген (субстрат Ang II), ферменты, отвечающие за синтез и распад ангиотензина, и рецепторы AT1 и AT2. Активация рецепторов AT1 вызывает вазоконстрикцию, стимуляцию роста, активацию фибробластов и миоцитов (повреждающий эффект), в то время как стимуляция рецепторов AT2 оказывает вазодилатацию, антипролиферативный эффект и усиление апоптоза [8].

Гемодинамический эффект Ang II проявляется стимуляцией сосудистого тонуса приносящей и выносящей артериол, поддерживающих клубочковую фильтрацию в нефроне, а при уменьшении МДН способствует развитию внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации.

Негемодинамический эффект Ang II: является мощным индуктором факторов роста, играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков [12].

Из других эффектов Ang II известна стимуляция оксидативного стресса, поддерживающая вазоконстрикторную роль пептидов через катаболизм оксида азота (NO). Поколение реактивных видов Ang II может способствовать атерогенезу различными механизмами, в том числе и усиленным окислением липопротеинов низкой плотности. Оксидативный стресс усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов [13]. В далеко зашедшей стадии хронического заболевания почек активируются и другие вазоактивные соединения (эндотелин-1, тромбоксан A2, простагландины), роль которых в про-

грессировании ХПН в настоящее время активно изучают.

Многочисленные исследования, доказавшие ключевую роль Ang II в инициации и прогрессировании нефросклероза, явились основой для разработки стратегии нефропротекции, базирующейся на фармакологическом ингибировании внутрипочечной РАС. Торможение РАС является общепризнанным золотым стандартом терапии, направленной на снижение прогрессирования хронической болезни почек в далеко зашедшей стадии [2, 3]. Используются в большинстве случаев две группы препаратов: блокаторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к Ang II. Ингибция внутрипочечной РАС может сопровождаться острым обратимым повышением креатинина крови. Это происходит из-за снижения клубочковой фильтрации вследствие ожидаемого ослабления констрикторного влияния Ang II на выносящую артериолу. Этот эффект является одним из основных составляющих нефропротекторного действия иАПФ. Снижение клубочковой фильтрации (примерно на 30%) не требует отмены препарата. По истечении 30 дней лечения почечная гемодинамика стабилизируется на новом уровне и клубочковая фильтрация обычно возвращается к исходным величинам. Следует иметь в виду, что иАПФ назначают при ХПН не в качестве гипотензивной терапии, а с целью торможения прогрессирования нефрофиброза. Нефропротекторный эффект при приеме иАПФ обусловлен снижением внутриклубочковой гипертензии, увеличением скорости клубочковой фильтрации, увеличением натрийуреза и уменьшением калийуреза, снижением протеинурии, увеличением диуреза [8].

У больных с недиабетическим поражением почек иАПФ составляют основу нефропротекторной терапии, что доказано в ряде исследований. В исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) [27] у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями почек, с умеренной ХПН, принимавших иАПФ, отмечали более медленный темп прогрессирования ХПН (снижение скорости клубочковой фильтрации — 0,55 мл/мин/мес в группе принимавших иАПФ в сравнении с 0,88 мл/мин/мес в группе принимавших плацебо). В группе с выраженной протеинурией (>3 г/сут) эффект иАПФ проявлялся в наибольшей степени. В исследовании AIPRI (Angiotensin-converting enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) [5, 15] показана способность иАПФ у больных с недиабетическим поражением почек и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) тормозить развитие ХПН и продлевать додиализный период. Было установлено, что лечение иАПФ способствует удлинению додиа-

лизного периода ХПН в среднем на 4 года. В частности, к 3 годам от начала терапии терминальная ХПН была констатирована только у 31 из 300 больных основной группы, в то время как в контрольной группе к этому сроку она развилась у 57 из 283 пациентов. После 6 лет лечения почти половина пациентов контрольной группы (102 из 283) нуждались в заместительной почечной терапии, тогда как в опытной группе таких больных было в полтора раза меньше (79 из 300) [28].

Назначение иАПФ, по данным анализа 10 рандомизированных исследований, пациентам с недиабетическими заболеваниями почек позволяет в сравнении с терапией препаратами других антигипертензивных групп снизить риск развития терминальной почечной недостаточности на 30% [5]. Целесообразность назначения иАПФ больным диабетической нефропатией доказана в исследованиях ACEi-I Trial и MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation) [35]. В исследовании ACEi-I Trial [8] применение каптоприла в течение 4 лет у пациентов с СД 1-го типа позволило снизить темп прогрессирования ХПН в 2 раза. Нефропротекторный эффект иАПФ не зависел от степени снижения АД. Использование в течение 4,5 года иАПФ в исследовании MICRO-HOPE [14, 35] — составной части исследования HOPE — снизило риск развития протеинурической стадии диабетической нефропатии на 24%. В исследовании EUCLID в группе с исходной микроальбуминурией терапия иАПФ в течение 2 лет снижала на 50% в сравнении с плацебо скорость экскреции альбуминов. В группе с нормоальбуминурией скорость экскреции альбуминов отличалась незначительно. По данным C. Lambert [14], назначение периндоприла в течение 3 лет снижало альбуминурию с 60 до 12 мг/сут. По данным метаанализа, проведенного R. Bretzel, у больных диабетической нефропатией иАПФ превосходят другие группы препаратов по степени снижения протеинурии и АД, уступая по этим показателям только комбинированной терапии, то есть применению иАПФ у пациентов с СД может замедлить развитие нарушения функции почек [10, 15].

По мнению итальянских исследователей P. Ruggenenti и G. Remuzzi (2002) [37], наряду с улучшением локальной (почечной) гемодинамики иАПФ оказывают прямое действие на мембрану клубочковых капилляров. Оно заключается в снижении проницаемости мембраны для альбумина и других крупных молекул благодаря уменьшению размеров неселективных пор, имеющихся (предположительно) в базальной мембране. Это приводит к улучшению селективной проницаемости мембраны и снижению протеинурии.

Поиски путей воздействия на механизмы прогрессирования нефросклероза

привели к созданию нового большого направления в нефропротекторной терапии, возможностью которой за последние десять лет значительно расширились. Сейчас можно говорить о 5 таких методах, влияние которых на прогрессирование нефросклероза доказано или изучается: 1) иАПФ; 2) низкомолекулярные гепарины; 3) пентоксифиллин; 4) гипополипидемические препараты; 5) маннитол.

Низкомолекулярные гепарины в нефрологической практике используют не только в связи с их способностью подавлять процессы внутрисосудистой (в том числе внутриклубочковой) коагуляции, они оказывают диуретическое, натрийуретическое, гипотензивное, а также гипополипидемическое действие. Кроме того, они снижают протеинурию, а также пролиферацию мезангиальных клеток [12].

Улучшение реологических свойств крови. У больных с диабетической нефропатией предпочтение отдают препарату пентоксифиллин, поскольку он не только улучшает микроциркуляцию, но и ингибирует трансформирующий фактор роста- β , тем самым замедляет фиброзные изменения в почках. Его можно назначать длительно без риска развития тяжелых побочных эффектов перорально в дозе 300–500 мг/сут в зависимости от роста и массы тела пациента. Пентоксифиллин в течение относительно короткого промежутка времени завоевал широкую популярность, как эффективное средство для лечения нарушений периферического кровообращения, обусловленных атеросклерозом [29], СД и воспалительными процессами [16], а также для терапии патологических состояний, связанных с недостаточностью кровоснабжения [25]. Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию в тканях прежде всего за счет повышения эластичности (деформируемости) и снижения агрегационной активности эритроцитов [35], уменьшения вязкости [16, 18] и улучшения текучести крови [28]. Вазодилатирующий эффект в препарате выражен в меньшей степени и проявляется в основном на спазмированных сосудах (спазмолитическое действие). Этот аспект действия выгодно отличает пентоксифиллин от большинства вазодилатирующих средств, которые способны вызывать так называемый синдром обкрадывания за счет неблагоприятного перераспределения кровотока в ишемизированной зоне. Пентоксифиллин обладает уникальной способностью повышать пластичность клеточной мембраны эритроцитов, что позволяет им проникать в сосуды с измененным просветом (уменьшенным диаметром) и улучшать кровоснабжение в тканях, особенно на фоне гипоксии [3]. При замедлении скорости кровотока в микроциркуляторном русле повышается способность эритроцитов к агрегации. Пентоксифиллин

ингибирует агрегацию эритроцитов, облегчает их проникновение во внесосудистое русло, что способствует увеличению оксигенации тканей [9].

У больных с гиперлипидемией гипополипидемические препараты уменьшают отложение липидов в ткани почек с последующим снижением пролиферации мезангиальных клеток и замедлением склерозирования почечной ткани. Лучше изучены статины, снижающие синтез холестерина в печени, — ловастатин, флувастатин. Многочисленные экспериментальные работы подтверждают благоприятное действие статинов при различных нефропатиях, однако клинические наблюдения в этой области немногочисленны. Маннитол уменьшает повреждение канальцев почек при резком падении фильтрации. При интраоперационном введении позволяет поддерживать оптимальную почечную перфузию и предотвращать кортикальный вазоспазм во время пережатия почечной артерии. Обеспечивает увеличение выведения жидкости после перфузии, понижает сопротивление почечных сосудов и усиливает в них кровоток, способствует выведению нефротоксинов [31, 32].

При относительно непродолжительной ишемии почек стенки нефрона непроницаемы для маннитола, но при длительной ишемии с развитием острого тубулярного некроза или высокой концентрации нефротоксичных веществ, повреждающих тубулярный эпителий, постепенно снижается селективная проницаемость стенок нефрона для молекул воды, что делает применение осмодиуретиков неэффективным. Как уже упоминалось, маннитол обладает определенными свойствами вазодилатора. Действительно, при применении средних и низких доз маннитола (<200 мг/сут или <400 мг за 48 ч) он вызывает выраженную дилатацию артерий и артериол почек. При этом наблюдается достоверное увеличение почечного кровотока, прежде всего в мозговом веществе, особенно чувствительном к ишемии. Механизм этого явления, по-видимому, связан с маннитол-индуцированным повышением продукции простагландинов в медулярном аппарате почек [30–32].

Маннитол показан для уменьшения повреждения канальцев почек при резком падении фильтрации (у больных с шоком, ожогом, сепсисом, перитонитом, остеомиелитом, у которых препарат улучшает почечный кровоток). Маннитол выводит из организма воду, изменяя при этом баланс натрия, делая его отрицательным, что приводит к уменьшению отека. Маннитол, увеличивая почечный кровоток и ток канальцевой жидкости, предотвращает ишемическое повреждение почек, вызванное спазмом почечных артерий в ответ на хирургическую травму [19–21].

Медикаментозное лечение гипертензии у больных после резекции почки незначительно отличается от общепринятого лечения повышенного АД. Для таких пациентов риск побочных эффектов при развитии ХПН становится особенно высоким. Это обусловлено, с одной стороны, накоплением препаратов в циркулирующей крови из-за нарушения их элиминации (в тех случаях, когда основным путем выведения препарата являются почки). С другой стороны, антигипертензивная терапия может усугублять ХПН в связи с нефротоксическим действием препаратов или из-за их гемодинамического действия: уменьшения объема циркулирующей крови, снижения АД, ухудшения почечной гемодинамики. Это диктует необходимость соблюдения особой осторожности при лечении таких больных. Антигипертензивную терапию следует начинать с малых доз и титровать их до получения оптимального эффекта. При этом необходимо учитывать пути выведения препаратов: те из них, которые выводятся исключительно почками, следует назначать в меньших дозах, чем обычно.

иАПФ оказывают выраженное нефропротекторное действие у больных после резекции почки и АГ. Оно проявляется уменьшением протеинурии и замедлением снижения клубочковой фильтрации, а также более поздним появлением морфологических изменений (признаков гломерулосклероза). Основным механизмом защиты почек при лечении иАПФ — снижение гидростатического давления в клубочках, обусловленное снижением тонуса эфферентной артериолы. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутриклубочковой гипертензией. Тонус афферентной артериолы также снижается, хотя и в меньшей степени, чем эфферентной. Благодаря дилатации приводящих сосудов почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД [11, 17].

Таким образом, из приведенных данных можно сделать заключение, что применение иАПФ замедляет прогрессирование развития нефросклероза после резекции почки. Не всегда применение монотерапии иАПФ позволяет достичь целевого значения. Эффективность назначения других препаратов, которые позволяют контролировать АД и замедлять прогрессирование нефросклероза, находится в стадии изучения. Адекватная гидратация, поддержание нормального АД и нефропротекторная терапия позволяют снизить уровень почечной недостаточности. Нефропротекторная терапия является одновременно кардиопротекторной и дает возможность замедлить как прогрессирование нефросклероза, так и развитие сердечно-сосудистой патологии. Нефропротекторная терапия сокращает расходы на лечение

осложнений и терминальной почечной недостаточности. Учитывая существующие доказательства, включение иАПФ и других препаратов в программу лечения больных сегодня должно стать обязательным, независимо от их влияния на уровень АД.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багдасарян А.Р. (2004) Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для торможения прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 141 с.
2. Вязова О.Е., Венгеровский А. И., Алифиров В.М. (2005) Эффективность пентоксифиллина при эндотелиальной дисфункции в больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией. Неволя, 2: 41–45.
3. Готто А.М. (2006) Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ, 3: 14–18.
4. Гологорский В.А., Усватова И.Я., Ахундов А.А. и др. (2000) Метаболические изменения как критерий адекватности некоторых видов комбинированной общей анестезии. Анест. и реаниматол., 2: 13–17.
5. Метелица В.И. (2002) Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. Издательство БИНОМ, Москва — Невский диалект, Санкт-Петербург. 926 с.
6. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В. (2002) Межклеточные взаимодействия в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения. Нефрология и диализ, 4(4): 255–259.
7. Гармаш О.С., Забашний С.И., Овчинникова Л.Ю. (2008) Комбинированная анестезия в онкоурологии. Биль, знеболювання і інтенсивна терапія, 2: 18–20.
8. Кутырина И.М., Лившиц Н.Л., Рогов В.А. и др. (2002) Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронической почечной недостаточности. Терапевтический архив, 6: 34–39.
9. Моисеев С.В. (2010) Лечение некоронарного атеросклероза: роль пентоксифиллина. Клиническая фармакология и терапия, 4: 56–60.
10. Томлина Н.А., Багдасарян А.Р. (2004) Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. Нефрология и диализ, 6: 3.

11. Швецов М. (2009) Современная нефропротекторная терапия: возможности лизиноприла. Врач, 6: 36–39.
12. Козловская Н.Л. (2011) Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. Клиническая нефрология, 1: 15–22.
13. Gordh T.Jr., Jansson I., Hartvig P. et al. (2000) Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. Acta Anaesthesiol. Scand., 33: 39–47.
14. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of cardiology (2004) Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. Eur. Heart J.: 1454–70.
15. Klahr C., Moppcic D.D. (2002) Роль вазоактивных сполук, факторів росту і цитокінів в прогресуванні захворювання нирок. Kidney Int. 57; Suppl 75: 7–12.
16. Luno J., Barrio V., Goicoechea M.A. et al. (2002) Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. Kidney Int. 62; Suppl 82: 47–52.
17. Mora-Macia J., Cases A., Calero K. et al. (2001) Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with nondiabetic chronic renal failure. Nephrol. Dial. Transplant., 16; Suppl 1: 82–84.
18. Cousins V.J., Maze R.I. (2003) Anaesthesia, surgery and renal function Anaesth. Intensive Care, 1: 55.
19. Sternberg C.N., Pansadoro V., Calabrò F. et al. (2003) Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy. Cancer 97: 1644–52.
20. Schrier B.P. (2006) Evaluation of chemotherapy with magnetic resonance imaging in patients with regionally metastatic or unresectable bladder cancer. Eur. Urol., 49(4): 698–703.
21. Sternberg C.N. (1999) Phase II trial of trimetrexate in patients with advanced renal cell carcinoma. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25; 4: 53–754.
22. Wolf G. (2001) The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease. Contrib. Nephrol., 135: 268 p.
23. El Nahas A.M. (1998) Mechanisms of experimental and clinical renal scarring. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. A.M. Davison, J.S. Cameron, J.-P. Grunfeld et al. (eds.), 3: 1749–76.
24. El Nahas A.M. (1999) Glomerulosclerosis: intrinsic and extrinsic pathways. Nephrol. Dial Transplant., 11: 773–777.
25. El Nahas A.M. (2000) Renal scarring: the role of angiotensin II. Nephrol. Dial Transplant., 10; Suppl 9: 28–32.
26. Wolf G. (2001) The Renin-Angiotensin System and Progression of Renal Disease. Contrib. Nephrol. G. Wolf (ed.).
27. Ruggenenti P., Perna F., Geradi G. (1999) Renal function and requirement for dialysis in chronic

nephropathy patients in long-term ramipril: REIN follow-up trial. Lancet, 352: 1252–56.

28. Locatelli F., Carbarns I.R., Maschio G. et al. (1997) Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Kidney Int., 52; Suppl. 63: 63–66.
29. Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T. (2000) Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. Kidney Int., 57; Suppl 75: 22–26.
30. Johnston P.A., Bernard D., Perrin N. et al. (2000) Prostaglandins mediate the vasodilatory effect of mannitol in the hyperperfused rat kidney. J. Clin. Invest. 68: 127–133.
31. Temes S.P., Lilien D.M., Chamberlain W. (1999) A direct vasoconstricting effect of mannitol on the renal artery. Surg. Gyn. Obstet., 141: 223–226.
32. Visweswaran P., Massin E.K., Dubose T.D. Jr. (2001) Mannitol-induced renal failure. J. Am. Soc. Nephrol., 8: 1028–33.
33. Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. (2000) Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients. a multicenter placebo-controlled trial. Kidney Int. Medicine Nephrology Dialysis Transplantation, 21: 264–267.
34. Fogo A. (2000) Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal disease. Kidney Int., 57; Suppl 75: 15–21.
35. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000) Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. New Engl. J. Med., V. 342: 145–153.
36. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens, 25: 1105–87.
37. Ruggenenti P., Remuzzi G. (1997) Hypertension and renal disease. In: International handbook of hypertension. Euromed Communications LTD-USA, 1: 7–52.
38. Susic D., Frolich E. D. (2002) Nephroprotective effect of antihypertensive drug in essential hypertension. J. Hypertension, 16: 555–567.
39. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. (2006) Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N. Engl. J. Med., 354: 2473–83.
40. Volpe M. (2008) Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. Int. J. Clin. Pract., 62 (1): 97–108

Особливості нефропротекторної терапії при резекції нирки

Л.В. Клімчук, І.І. Лісний, Є.Ю. Белка, О.А. Войленко, Ю.В. Вітрук, Е.О. Стаховський

Національний інститут раку, Київ

Резюме. У статті представлено дані про нефропротекторну терапію при хірургічному лікуванні хворих з пухлинною нирки. Серед механізмів, що беруть участь у формуванні нефросклерозу, ключова роль належить ангіотензину II. Нормалізація артеріального тиску має велике значення для попередження нефросклерозу (як первинного, так і вторинного) і усунення внутрішньоклубочкової гіпертензії. Цей факт пояснює важливість застосування препаратів, що блокують ренін-ангіотензинову систему у даній категорії пацієнтів. У статті наведено дані про ефективність препаратів для нефропротекторної терапії, таких як інгібітори ангіотензин-перетворюючого фактора, пентоксифілін, манітол та низькомолекулярні гепарини, у хворих після резекції нирки, з діабетичною і недіабетичною нефропатією.

Ключові слова: нефропротекторна терапія, хронічна ниркова недостатність, ренін-ангіотензинова система.

Nephroprotective therapy after kidney resection

L.V. Klimchuk, I.I. Lisny, E.Y. Bielka, O.A. Voylenko, Yu.V. Vitruk, E.O. Stahovsky

The National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The article presents data on nephroprotective therapy for the surgical treatment of the patients with kidney tumors. Among the mechanisms involved in the formation of nephrosclerosis, a key role is played by angiotensin II. Normalization of blood pressure is essential to prevent nephrosclerosis (both primary and secondary) and the removal of intraglomerular hypertension. This explains the importance of the use of drugs that block the renin-angiotensin system in these patients. The article presents data on the efficacy of drugs for nephroprotective therapy because inhibitors angiotensin converting factor, pentoxifylline, mannitol and low molecular weight heparin in patients after kidney resection, diabetic and nondiabetic nephropathy.

Key words: nephroprotective therapy, chronic renal failure, renin-angiotensin system.