

# Об оптимальной дозе эднита при диабетической нефропатии

А.Е. Родин, Н.В. Сухотина, Е.В. Полухина

Дальневосточный государственный  
медицинский университет  
(ректор — доктор мед. наук  
Козут Б.М.), Хабаровск

**Ц**елесообразность назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) у больных диабетической нефропатией (ДН) подтверждена многочисленными исследованиями. Ингибиторы АПФ снижают артериальную гипертензию, уменьшают протеинурию, которые относятся к ведущим факторам риска развития хронической почечной недостаточности. Дозозависимый характер гипотензивного эффекта и-АПФ хорошо документирован [5,6], но влияние дозы и-АПФ на антипротеинурическую активность изучено в меньшей степени.

Целью нашего исследования было изучение влияния дозы эднита (эналаприла) и АПФ производства фармацевтической фирмы «Гедеон Рихтер» на антипротеинурическую активность, а также изучение связи между гипотензивным и антипротеинурическим эффектом данного препарата.

## Объем и методы исследования

Обследовано 20 пациентов, с ДН (см. таблицу). Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Длительность СД — от 4 до 18 лет. Содержание креатинина сыворотки крови у обследованных было в пределах нормы. У всех пациентов перед началом обследования зарегистрирована артериальная гипертензия от 190/110 до 145/90 мм рт. ст. Уровень суточной протеинурии колебался от 610 до 350 мг/сут и соответствовал протеинурической стадии ДН. За одну неделю перед началом обследования была отменена вся гипотензивная терапия.

### Клинико-лабораторная характеристика пациентов перед началом обследования

Мужчины (n)	9
Женщины (n)	11
Сахарный диабет 1 типа (n)	6
Сахарный диабет 2 типа (n)	14
Возраст, лет	44±14,7
Вес, кг	59±5,9
Продолжительность диабета, лет	10±3,2
Концентрация глюкозы, ммоль/л	8,8±2,1
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	117,7±3,8
Суточная экскреция белка, мг	483,9±25,2
Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	0,08±0,01
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	115,8±10,3

Начальная доза эднита составила 5 мг в сут. Через каждые 2 нед дозу эднита увеличивали на 5 мг. Максимальная доза эднита в конце обследования составила 50 мг. Всем пациентам на период исследования было рекомендовано ограничить потребление соли до 6-8 г в сут.

Перед назначением эднита и перед каждым очередным повышением дозы больные проходили комплексное обследование, включавшее регистрацию артериального давления; измерение концентрации креатинина сыворотки крови и мочи, гематокрита, суточной потери белка (СПБ). Изучали влияние различных доз эднита на почечную гемодинамику с помощью ультразвуковой доплерангиографии почечных сосудов с измерением диаметра главных почечных артерий, линейной систолической, диастолической и средней скорости почечного кровотока. На основании полученных данных рассчитывали среднее артериальное давление (АДср), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фильтрационную фракцию (ФФ), почечный минутный кровоток (ПМК), почечный минутный плазматок (ПМП), почечное сосудистое сопротивление (ПСС). АДср рассчитывали по формуле  $АДср = АДд + 1/3 (АДс - АДд)$ , где АДд — диастолическое давление, а АДс — систолическое давление.

СКФ определяли по клиренсу эндогенного креатинина с последующим перерасчетом на стандартную поверхность тела  $1,73 м^2$ . Формулы расчета ПМК, ПМП, ПСС и ФФ:  $ПМК = V_{ср} \times D^2/4$ , где  $V_{ср}$  — средняя линейная скорость почечного кровотока в минуту, D — диаметр главной почечной артерии;  $ПМП = ПМК \times (1 - Ht)$ , где Ht — гематокрит;  $ПСС = (АДср - 5 \text{ мм рт. ст.}) \times 1328 / ПМК$ , где 5 мм рт. ст. — гипотетическое давление в почечной вене, 1328 — стандартный коэффициент перерасчета.

Расчет ПМК, ПМП и ПСС производили отдельно для правой и левой почки, а затем суммировали.

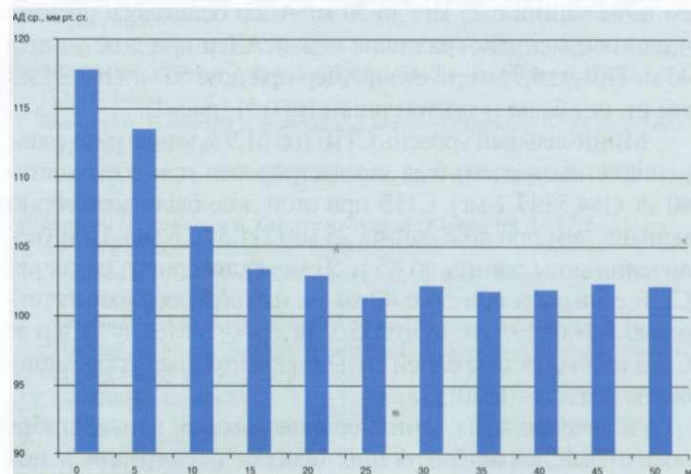


Рис. 1. Динамика изменения АДср в зависимости от дозы эднита.



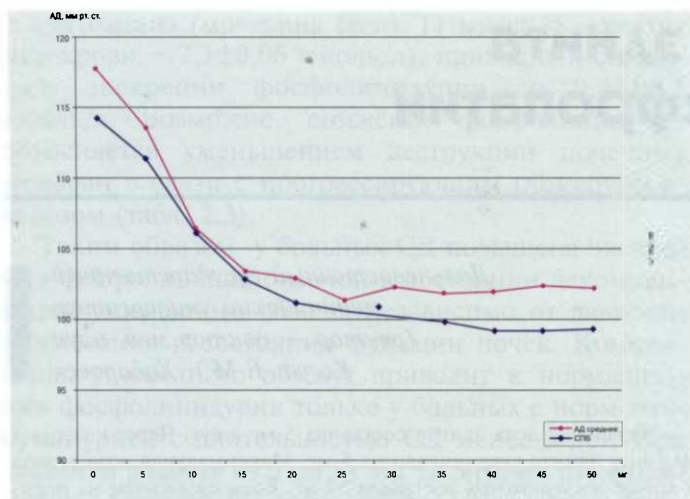


Рис. 2. Зависимость АДср и СПБ от дозы эднита.

Допплерангиографию почечных сосудов производили на эхокамере «Aloka SSD - 2200» (Япония), с использованием датчика с частотой 3,5 МГц.

Побочных эффектов не было зарегистрировано ни в одном случае.

Данные 8 пациентов не вошли в материалы работы, так как они были исключены из исследования в связи с нарушением стандартного протокола. Показатели, полученные до назначения эднита, были приняты за контрольные.

Полученные данные представлены в виде средней арифметической и среднего квадратического отклонения. Для определения достоверности различия между показателями использовали критерий Стьюдента. Силу и направление связи между разнородными величинами измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

## Результаты

С увеличением дозы эднита АД и протеинурия уменьшались. Максимальное снижение АДср на 13,9% по сравнению с контролем было зарегистрировано при дозе 25 мг и составило  $101,3 \pm 2,6$  мм рт. ст. Оно было достоверно меньше, чем АДср при дозе 10 мг ( $106,4 \pm 4,1$  мм рт. ст.,  $P < 0,5$ ) и при дозе 15 мг ( $103,4 \pm 5,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,5$ ). С увеличением дозы эднита с 25 мг до 50 мг АДср оставалось практически неизменным — различие между АДср при дозе эднита 40 мг ( $101,9 \pm 4,9$  мм рт. ст.) и АДср при дозе 50 мг ( $102,2 \pm 5,3$  мм рт. ст.) было недостоверным ( $p > 0,5$ ) (рис. 1).

Минимальный уровень СПБ (на 61,9% меньше по сравнению с контролем) был зарегистрирован при дозе эднита 40 мг ( $184,5 \pm 17,1$  мг). СПБ при этой дозе была достоверно меньше, чем при дозе эднита 25 мг ( $211,3 \pm 2,6$  мг). При увеличении дозы эднита до 45 и 50 мг достоверного различия СПБ с таковой при дозе 40 мг не наблюдалось (соответственно  $184,6 \pm 19,8$  и  $185,1 \pm 35,5$  мг,  $p > 0,5$ ). Между АДср и СПБ имела место средней силы положительная корреляционная связь ( $r = 0,310$ ).

Увеличение дозы эднита сопровождалось изменениями показателей, характеризующих процесс фильтрации и почечной гемодинамики. При повышении дозы эднита

СКФ, ФФ и ПСС уменьшались, а ПМК и ПМП увеличивались. Наименьшее значение СКФ ( $98,2 \pm 9,9$  мл/мин) зарегистрировано при дозе эднита 40 мг. СКФ при дозе 40 мг была достоверно выше, чем СКФ в контроле ( $115,8 \pm 10,3$  мл/мин,  $p < 0,05$ ) и СКФ при дозе эднита 15 мг ( $111,3 \pm 13,1$  мл/мин,  $p < 0,5$ ). СКФ при 25 мг ( $103,2 \pm 13,9$  мл/мин) также была достоверно ниже чем в контроле ( $p < 0,05$ ), но не имела различия с СКФ при дозе 40 мг и с СКФ при дозе 50 мг ( $101,6 \pm 11,5$  мл/мин).

Динамика изменений ПМК и ПМП была сходной. При дозе до 10 мг наблюдалось недостоверное уменьшение ПМК и ПМП в сравнении с контролем. При дозе эднита 15 мг ПМК и ПМП возрастали (соответственно  $937,3 \pm 71,5$  и  $585,8 \pm 36,2$  мл/мин) и превышали контрольные показатели (соответственно  $882,3 \pm 55,4$  и  $551,4 \pm 42,1$  мл/мин,  $p < 0,5$ ). Наибольшие значения ПМК и ПМП зарегистрированы при дозе эднита 50 мг (соответственно  $962,0 \pm 70,3$  и  $601,3 \pm 40,1$  мл/мин); они превышали контрольные значения соответственно на 9,03% и 9,04%. ПМК и ПМП при дозе 50 мг не имели достоверного различия с ПМК и ПМП при дозе эднита 40 мг (соответственно  $952,6 \pm 72,3$  и  $595,4 \pm 45,2$  мл/мин), которые были достоверно выше, чем при дозе 25 мг (соответственно  $917,3 \pm 68,4$  и  $573,3 \pm 32,8$  мл/мин).

ПСС уменьшалась с увеличением дозы эднита и при 10 мг начинала достоверно отличаться от контрольного (соответственно  $9321,3 \pm 693,5$  и  $10177,9 \pm 923,2$  дин/с·см<sup>-5</sup>,  $p < 0,05$ ). Наименьшее значение ПСС достигнуто при дозе эднита 50 мг ( $8075,4 \pm 795,1$  дин/с·см<sup>-5</sup>), однако различие было недостоверно по сравнению с ПСС при дозе 40 мг ( $8063,1 \pm 563,9$  дин/с·см<sup>-5</sup>), в то время как ПСС при дозе 40 мг было достоверно меньше, чем при дозе 25 мг ( $8365,0 \pm 652,8$  дин/с·см<sup>-5</sup>).

Фильтрационная функция также уменьшалась с увеличением дозы препарата и начинала достоверно отличаться от контрольной при дозе эднита 10 мг (соответственно  $0,21 \pm 0,01$  и  $0,195 \pm 0,021$ ). Минимальная ФФ определялась при дозе эднита 50 мг ( $0,169 \pm 0,011$ ), но не имела достоверного различия с ФФ при дозе 40 мг ( $0,165 \pm 0,022$ ). ФФ при 40 мг была достоверно ниже, чем ФФ при дозе 25 мг ( $0,18 \pm 0,024$ ).

Концентрация креатинина сыворотки крови увеличивалась с повышением дозы эднита и при дозе 50 мг была достоверно выше, чем в контроле (соответственно  $0,01 \pm 0,01$  и  $0,08 \pm 0,01$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Ни у одного из пациентов к окончанию исследования она не превышала нормальных значений.

Между СПБ и ПСС, а также между ФФ и ПСС обнаружена сильная положительная корреляционная связь (соответственно  $r = 0,79$  и  $r = 0,72$ ). СПБ и ФФ коррелировали между собой со средней силой ( $r = 0,68$ ). Между АДср и ФФ, АДср и ПСС регистрировалась слабая положительная корреляционная связь (соответственно  $r = 0,28$  и  $r = 0,26$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что как гипотензивный, так и антипротеинурический эффект эднита имеют дозозависимый характер, однако зависимость



антипротеинурического эффекта от дозы препарата более значительна. В то время как гипотензивная активность эднита достигала своего предела при дозе 25 мг, его антипротеинурическая активность продолжала достоверно увеличиваться вплоть до достижения дозы в 40 мг (рис. 2).

Ориентация лишь на гипотензивный эффект при назначении эднита у больных ДН не позволяет достичь оптимальной дозы препарата и полностью использовать его лечебный потенциал.

К настоящему времени накоплено достаточно фактов, подтверждающих, что и-АПФ обладают антипротеинурическим эффектом, связанным не только с их влиянием на системное АД, но и реализующимся на органном уровне через влияние на ренин-ангиотензиновую систему. К местным эффектам и-АПФ относится уменьшение проницаемости клубочкового фильтра для макромолекул [7,8], а также уменьшение клубочкового гидростатического давления вследствие селективной дилатации *v.efferens* [9,10]. Положительное влияние на почечную гемодинамику, которым отличаются и-АПФ, делает их назначение при диабетической и недиабетической нефропатии более предпочтительным в сравнении с гипотензивными препаратами других классов, даже если последние обладают более выраженной гипотензивной активностью [11,12].

Результаты нашего исследования подтверждают точку зрения о том, что ренопротективность и-АПФ и, в частности эднита, обусловлена не только гипотензивным эффектом, но и действием, которое они оказывают на почечную гемодинамику на органном уровне. Анализ изменений АДср и СПБ в сочетании с динамикой ПМК, ПМП и особенно ПСС и ФФ позволяет сделать такой вывод. Начальное уменьшение ПМК и ПМП, несмотря на одновременное снижение ПСС, вероятнее всего было обусловлено резким понижением АД, которое наблюдалось при повышении дозы эднита до 10 мг. В последующем до дозы 50 мг ПМК и ПМП возрастали, несмотря на продолжающееся снижение, а затем стабилизацию АДср на одном уровне. Этот рост происходил параллельно со снижением ПСС. Уменьшение ПСС с увеличением дозы эднита, сохраняющееся при отсутствии изменений системного АД, свидетельствует о продолжающемся действии эднита на органном уровне. Наиболее вероятным механизмом, посредством которого и-АПФ уменьшают ПСС, следует признать их способность избирательно снижать тонус отводящей клубочковой артериолы [2,3,6]. Гипотетически это должно сопровождаться снижением клубочковой гипертензии, которая является характерным феноменом при ДН [13]. Снижение ПСС в нашем исследовании тесно коррелировало ( $r = 0,72$ ) со снижением ФФ, которая считается показателем, адекватно характеризующим внутриклубочковое гидростатическое давление. Сильная положительная связь между ПСС и СПБ ( $r = 0,79$ ) и средней силы положительная связь между ФФ и СПБ ( $r = 0,68$ ) позволяют с достаточной степенью вероятности считать, что уменьшение протеинурии было обусловлено снижением клубочковой гипертензии. Наличие

более слабой корреляционной связи между АДср и СПБ ( $r = 0,310$ ), а также между АДср и ФФ ( $r = 0,28$ ) свидетельствует о том, что уменьшение клубочковой гипертензии и протеинурии в меньшей степени зависело от влияния эднита на системное АД и в большей степени от его влияния на ренин-ангиотензиновую систему.

Мы использовали предельно допустимые дозы препарата, но ни в одном случае не регистрировали клинически и лабораторно значимого ухудшения почечной функции. Так как в нашей работе мы отбирали пациентов с изначально нормальной функцией почек, мы не берем на себя смелость рекомендовать аналогичные дозы у пациентов с признаками почечной недостаточности, у которых и-АПФ могут вызывать необратимую потерю почечной функции [14].

Таким образом, мы пришли к выводам, что как антипротеинурический, так и гипотензивный эффекты эднита зависят от дозы препарата и увеличиваются с ее повышением; максимум антипротеинурической активности эднита достигается при дозе, превышающей дозу, при которой развивается максимум его гипотензивной активности (соответственно 40 мг и 25 мг); для определения оптимальной дозы эднита у больного диабетической нефропатией без нарушения функции почек необходимо ориентироваться на достижение минимальной возможной протеинурии; назначение эднита в дозе до 50 мг у пациентов с диабетической нефропатией без нарушения функции почек не сопровождается ухудшением почечной функции.

*Авторы выражают благодарность представителю фармацевтической фирмы «Гедеон Рихтер» в Хабаровске за содействие в организации и выполнении данного исследования.*

## Литература

1. Marre M, Leblanc H, Suarez L, Guyenne T, Menard J, Passen P: BMJ 1987; 294: 1448-1452.
2. Parving HH, Hommel E, Smidt UM: BMJ 1988; 297:1086-1091.
3. Bjork S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M: BMJ 1992; 304: 339-343.
4. Lewis E, Hunsicker LG, Bain PR, Rhode RD: N Engl J Med 1993; 329: 1456-1462.
5. Bauer JH, Reams GP, Lal SM: Arch Intern Med 1987; 147: 1397-1400.
6. Brunner HR, Waeber B, Nussberger J: J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9 (S3): 6-14.
7. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G: J Clin Invest 1990; 85: 541-549.
8. Morelli E, Loon N, Meyer TW, Peters W, Myers BD: Diabetes 1990; 39: 76-82.
9. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M et al.: Kidney Int 1997; 52 (Suppl 63): 198-200.
10. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M et al.: Diabetologia 1999; 42: 999-1005.
11. Maschio G, Alberty D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritzi E, Zucchelli P, and the Cooperative AIRI Study Group: N Engl J Med 1996; 334:939-945.
12. The GISEN: Lancet 1997; 349: 1857-1863.
13. Andersen S, Brenner BM: Diabetes Metab Rev 1988; 4: 163-177.
14. Devoy MAB, Tomson CRV, Edmunds ME, Fehally J, Walls J: J Int Med 1992; 232: 493-498.