

О.Г. Пхакадзе

ВПЛИВ ПЕРИНДОПРИЛУ НА ВМІСТ ОКСИДУ АЗОТУ В КРОВІ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1-го ТИПУ І НЕФРОПАТІЮ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Неухильно зростаюча розповсюдженість цукрового діабету, тяжкість його судинних ускладнень, що призводять до інвалідизації та, в підсумку, до високої смертності людей переважно працездатного віку, перетворили питання профілактики, вчасної діагностики та лікування діабету, запобігання та терапії його ускладнень не лише на актуальну медичну, але й надзвичайно важливу соціально-економічну проблему [1, 6].

Найчастішою причиною смерті пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД 1) є діабетична нефропатія (ДН) — неухильно прогресуюче захворювання нирок із генералізованим ураженням судин і дифузним гломерулосклерозом.

В основі патогенезу ДН лежить активація циркулюючої та локальної ренальної ренін-ангіотензинової системи (РАС), що виникає у відповідь на гіперглікемію. Саме гіперглікемія є головним пусковим чинником діабетичних ангіопатій (у тому числі й ДН), оскільки ендотеліальні клітини є інсулінонезалежними, глюкоза з крові безперешкодно може потрапляти до них, викликаючи пошкодження.

Агресивно щодо судинної стінки поводяться й кінцеві продукти глікування [7, 14, 15]. Надто чутливі до гіперглікемії та підвищеного вмісту ангіотензину II (А II) ниркові судини, стінка яких містить велику кількість рецепторів до А II [5, 7, 15].

Пошкодження ендотелію та його дисфункція, що супроводжується дисбалансом вазоактивних агентів — переважанням вазоконстрикторів А II та ендотеліну-1 із пригніченням синтезу та посиленням інактивації універсального вазодилататора — оксиду азоту (NO) — має наслідком підвищений судинний тонус [10].

Внутрішньоклубочкова гіпертензія та системне підвищення артеріального тиску, що виникають внаслідок ендотеліальної дисфункції та активації РАС, вважаються головними чинни-

ками розвитку альбумінурії та прогресування ДН [7, 15].

Альбумінурія та артеріальна гіпертензія, у свою чергу, справляють значний додатковий негативний вплив, поглиблюючи патологічний процес у ниркових судинах [7].

Отже, патогенетична терапія ДН має бути спрямованою насамперед на компенсацію цукрового діабету, а також на досягнення та тривале підтримання нормального артеріального тиску.

Важливою умовою ефективної терапії ДН є якомога ранній початок лікування, коли ще мікроальбумінурія (МАУ), яка щойно виникла або навіть є транзиторною, не перетворилася на макроальбумінурію (протеїнурію — ПУ). Саме на цьому ранньому етапі захворювання ще можливі зворотний розвиток патологічного процесу та нормалізація структурно-функціонального стану ниркової тканини [8].

У частині випадків на ранніх стадіях сама лише нормоглікемія створює умови для зникнення МАУ та нормалізації артеріального тиску [9, 10]. Проте переважній кількості пацієнтів із ДН, навіть за відсутності артеріальної гіпертензії, необхідна інтенсивна терапія з метою усунення негативного впливу активованої РАС на судинну стінку. Цього можна досягти, зокрема, пригнітивши синтез ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), функція якого полягає у перетворенні неактивного ангіотензину I на потужний вазоконстриктор — А II.

З цією задачею вдало справляються інгібітори АПФ (іАПФ). Препарати цього класу широко застосовуються в кардіологічній практиці та у лікуванні ДН. Окрім вираженого гіпотензивного ефекту, деякі іАПФ справляють вазо- та нефропротекторний вплив. Основний механізм захисту нирок під час лікування іАПФ — це зниження гідростатичного тиску в клубочках, обумовлене зменшенням тону еферентних артеріол [4].

Відновлюючи функцію ендотелію, іАПФ сприяють профілактиці судинних ускладнень коронарного та церебрального атеросклерозу. У численних великих багатоцентрових дослідженнях переконливо доведено позитивну роль іАПФ у лікуванні серцево-судинної патології, зниженні ризику повторних судинних церебральних і кардіальних катастроф, полегшенні стану за ДН [5, 9].

Проте, незважаючи на широке застосування іАПФ у кардіологічній та ендокринологічній практиці, деякі моменти механізму їх впливу на судинну стінку ще не до кінця з'ясовано. Зокрема, недостатньо досліджено динаміку виробки ендотеліальних чинників на тлі лікування іАПФ пацієнтів із різними стадіями ДН.

Метою дослідження було вивчення впливу іАПФ периндоприлу на вміст NO у крові хворих на ЦД 1 із різними стадіями ДН.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 41 хворого на ЦД 1. Із них у 23 (12 чоловіків і 11 жінок) визначалася МАУ — група 1; у 18 (12 чоловіків і 6 жінок) — ПУ — група 2. Середній вік пацієнтів 1-ї групи — $34,05 \pm 2,68$ року, групи 2 — $29,39 \pm 2,33$ року. Тривалість ЦД 1 склала $14,78 \pm 2,24$ і $16,78 \pm 1,57$ року відповідно.

Периндоприл (Престаріум, Серв'є, Франція) призначали у дозі 4-8 мг щоранку, один раз на добу протягом 6 місяців. Хворих обстежували перед початком терапії, через 3 і 6 місяців після початку лікування.

Усі пацієнти отримували інсулінотерапію, ЦД 1 був у стані компенсації або субкомпенсації.

Контрольну групу (КГ) склали 21 особа без ЦД 1 (14 чоловіків і 7 жінок), середній вік — $32,33 \pm 0,67$ року. Всі обстежені, які увійшли до КГ, були практично здоровими, не мали в анамнезі серцево-судинної та ниркової патології. Середній вік пацієнтів, які увійшли до груп обстеження, вірогідно не різнився.

Вимірювання артеріального тиску проводили з використанням стандартного методу за Коротковим за допомогою сфігмоманометра у положенні пацієнта сидячі, у спокої. Вміст альбуміну у добовій сечі визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору виробництва фірми Orgentec Diagnostika GmbH (Німеччина). Результати визначали у мг/добу.

Кількість оксиду азоту в плазмі розраховували за рівнем продуктів його метаболізму — за

сумарною кількістю нітритів (NO₂) і нітратів (NO₃), які визначали спектрофотометрично з використанням реактиву Грісса [13] та за допомогою "цинкового пилу" [3].

Забирання крові проводили вранці, натще.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета програм Microsoft Excel. Вірогідність відмінностей між середніми значеннями визначали за допомогою критерію t Стьюдента. Всі результати на дано як середнє (M) ± середня похибка (m). Відмінності вважалися вірогідними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В осіб, які увійшли до КГ, досліджувані показники були у межах норми. У пацієнтів групи 1 перед початком лікування наявність МАУ та підвищений систолічний артеріальний тиск супроводжувалися зниженням рівня NO в плазмі на 16,89% порівняно з КГ, в основному за рахунок зниження NO₂ на 31,40% (табл. 1).

У хворих групи 2 перед початком лікування визначалися артеріальна гіпертензія та виражена ПУ. Рівень NO в плазмі у них також був нижчим (на 20,52%), ніж в осіб КГ. Вміст NO₂ був меншим на 31,50% (табл. 1).

У пацієнтів обох груп терапія периндоприлом приводила до нормалізації артеріального тиску вже через 3 місяці після початку лікування. Нормотензія зберігалася і під час повторного обстеження — через 6 місяців після початку лікування. Рівень NO в плазмі пацієнтів групи 1 вірогідно підвищувався через 3 місяці приймання периндоприлу — на 74,93% порівняно з вихідним — і зберігався на такому рівні протягом наступних 3 місяців лікування.

У пацієнтів групи 2 вміст NO в плазмі також суттєво підвищився під впливом 3-місячного курсу периндоприлу — на 72,39% від вихідного рівня та вийшов на рівень КГ через 6 місяців після початку приймання препарату.

Через 6 місяців після початку лікування у пацієнтів групи 1 вірогідно знизилась альбумінурія. Водночас у пацієнтів групи 2 динаміка рівня екскреції альбуміну з сечею була позитивною, але статистично невірогідною (див. табл. 1).

Отже, за отриманими даними, приймання периндоприлу дозволило досягти цільового рівня артеріального тиску у пацієнтів обох обсте-

Таблиця 1

Динаміка досліджуваних показників

Показник	Контрольна група	Група 1			Група 2		
		перед лікуванням	через 3 міс. після початку лікування	через 6 міс. після початку лікування	перед лікуванням	через 3 міс. після початку лікування	через 6 міс. після початку лікування
кількість обстежених	21	23			18		
середній вік, роки	32,33±0,67	34,05±2,68			29,39±2,33		
чоловіків / жінок	14 / 7	12 / 11			12 / 6		
тривалість ЦД, роки	-	14,78±2,24			16,78±1,57		
кількість пацієнтів, які приймали 4 мг / 8 мг периндоприлу	-	18 / 5			4 / 14		
ДАТ, мм рт. ст.	76,91±0,88	83,70±2,94	76,52±1,31	74,4±0,88	91,67±3,43	78,89±1,54	77,22±1,35
САТ, мм рт. ст.	121,42±1,3	130,44±4,12	121,74±2,39	119±1,73	144,44±4,52	120,83±2,84	115,83±5,52
NO ₂ , мкмоль/л	7,23±0,65	4,95±0,30	9,09±1,16	9,35±1,41	4,54±0,35	7,86±1,35	5,87±0,32
NO ₃ , мкмоль/л	5,44±0,38	5,58±0,33	9,33±1,09	9,39±1,11	5,53±0,48	9,50±1,15	6,75±0,34
NO ₂ + NO ₃	12,67±0,82	10,53±0,23	18,42±1,40	18,74±2,32	10,07±0,45	17,36±2,06	12,62±0,42
альбумінурія, мг/добу	16,10±1,83	99,26±12,11	76,59±9,16	57,51±7,75	827,72±93,21	823,07±117,02	671,90±103,79

жених груп вже через 3 місяці, причому цей рівень зберігався впродовж ще 3 місяців спостереження.

Гіпотензивний ефект іАПФ обумовлено не лише пригніченням синтезу вазоконстриктора

А II з попередника А I, але й значною мірою підсиленням вазодилаторного впливу брадикініну — зі зниженням активності АПФ пов'язано пригнічення інактивації брадикініну та, відповідно, підвищення біодоступності NO [2, 4, 9, 12].

Різні іАПФ однаково ефективно пригнічують циркулюючий АПФ, проте суттєво відрізняються за тканинною селективністю [2]. Периндоприл однаково ефективно пригнічує як плазмовий, так і тканинний АПФ в ендотелії й адвентиції судин, потенціює ендогенний брадикінін. Гіпотензивний ефект периндоприлу частково обумовлено його взаємодією з брадикініновими рецепторами B2 [2, 9, 12].

Наші спостереження підтверджують дані щодо позитивного впливу периндоприлу на вивільнення NO — ми знайшли вірогідне підвищення рівня NO у пацієнтів обох груп вже через 3 місяці після початку лікування.

Зростання рівня NO під впливом периндоприлу частково пов'язано зі здатністю препарату викликати експресію гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), що було продемонстровано на прикладі хворих на ішемічну хворобу серця [12, 16].

Слід зазначити, що NO, у свою чергу, пригнічує синтез АПФ, що також підсилює гіпотензивний ефект [14].

Окрім судинорозширювального ефекту, брадикінін, що вивільнюється під впливом іАПФ, через синтез NO справляє захисний вплив на судинну стінку, перешкоджаючи її ремоделюванню під впливом А II.

Інгібітори АПФ пригнічують синтез протонкогенів, внаслідок чого гальмуються ріст і проліферація гладеньком'язових клітин. Зменшення синтезу хемоатрактантів нейтрофілами й локальне накопичення брадикініну сприяє стабілізації та відновленню функції ендотелію. Периндоприл — один із найбільш тривало діючих іАПФ із доведеним нормалізуючим впливом на структуру судини [4].

Нормалізація артеріального тиску та структури судинної стінки під впливом периндоприлу сприяє відновленню селективної проникності. Проникність стінки судини пов'язано з активністю eNOS; дисфункція eNOS-NO системи за ураження ендотелію лежить в основі виникнення МАУ, що передує розвитку глобальної судинної дисфункції [9]. За даними великого дослідження EUROPA, до якого входить і проект PERTINENT, периндоприл відновлює функцію ендотелію не лише за рахунок гіпотензивного ефекту, але й значною мірою завдяки прямому впливу на судинну стінку, оскільки вазопротекторний вплив периндоприлу проявляється і за умов нормо-

тензії [9]. Гальмування прогресування і навіть реверсія ДН за ЦД 1 спостерігались і у випадках відсутності артеріальної гіпертензії [5, 12].

Статистично вірогідне зниження МАУ у пацієнтів групи 1 через 6 місяців після початку лікування, що спостерігалось нами, свідчить про можливість відновлення ниркової функції на ранніх етапах розвитку ДН, у той час як на пізніх стадіях за умов вираженої ПУ вже не вдається досягти зворотного розвитку патологічного процесу. Проте і в цьому випадку доцільно призначати периндоприл, оскільки це дозволяє пригальмувати прогресування захворювання — на тлі нормотензії у пацієнтів групи 2 не підвищувався рівень альбумінурії.

Протягом усього часу лікування периндоприлом у пацієнтів обох груп не спостерігалось жодних небажаних побічних реакцій.

Отже, отримані у ході дослідження результати, — нормалізація артеріального тиску за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції з підвищенням вмісту NO в крові, статистично вірогідне зниження МАУ та відсутність поглиблення ПУ, добра стерпність за тривалого застосування, а також зручність приймання (1 раз на добу), — дозволяють рекомендувати периндоприл для лікування ДН.

ВИСНОВКИ

1. Периндоприл викликає підвищення рівня NO в плазмі крові пацієнтів із ЦД 1 і ДН через 3 місяці після початку приймання.
2. Підвищення рівня NO приводить до нормалізації АТ у хворих на ЦД 1 і ДН вже через 3 місяці після початку лікування периндоприлом.
3. Приймання периндоприлу протягом 6 місяців приводить у пацієнтів із ДН на стадії МАУ до відновлення селективної проникності стінок ренальних судин і значного зниження МАУ.
4. Приймання периндоприлу протягом 6 місяців дозволяє загальмувати прогресування ДН у пацієнтів із наявною на початок лікування протеїнурією — екскреція білка не підвищувалася у ході лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. (ред.). Клиническая диабетология. — Киев: Здоров'я, 1998. — 320 с.

2. Лутай М.И. Ангиопротекторное, противовосклеротическое действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Український кардіологічний журнал. — 2002. — №6 (додаток). — С. 4-12.
3. Орлова Е.А. Анализ нитритов и нитратов в ткани при экспериментальной острой почечной недостаточности // Укр. журнал екстремальної медицини. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 79-82.
4. Свищенко Е.П. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии // Український кардіологічний журнал. — 2002. — №6 (додаток). — С. 13-19.
5. Сіренко Ю.М. Лікування артеріальної гіпертензії при ураженні нирок: роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту // Український кардіологічний журнал. — 2002. — №6 (додаток). — С. 38-46.
6. Тронько М.Д., Єфімов А.С., Кравченко В.І., Паньків В.І. / Епідеміологія цукрового діабету. Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України, Київ. — 1996. — 152 с.
7. Шестакова М.В. (под ред. И.И.Дедова). Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение. — Москва: ГУП "Медицина для Вас", 2003. — 73 с.
8. Шестакова М.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и патология почек: непревзойденный нефропротективный эффект // Consilium-Medicum. — 2002. — Т.4, №3.
9. Ferrari R. PERTINENT — Perindopril — Thrombosis, and Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial: A substudy of the EUROPA study // Cardiovascular Drugs and Therapy. — 2003. — vol. 17. — №1. — P. 83-91.
10. Goligorsky M., Chen J., Brodsky S. Endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy. Focus on Nitric Oxide // Hypertension. — 2001. — vol.37. — P. 767-780.
11. Huvers F.C., De Leeuw P.W., Houben J.H.M., De Haan C.H.A., Hamulyak K., Schouten H., Wolfenbutter B.H.R., Schaper N.C. Endothelium-dependent vasodilatation, plasma markers of endothelial function, and adrenergic vasoconstrictor responses in type 1 diabetes under near-normoglycemic conditions // Diabetes. — 1999. — vol.48. — P. 1300-1307.
12. Lallouette A. Престариум: от физиологии к клинической практике // Український фізіологічний журнал. — 2002 (додаток 6). — С. 52-63.
13. Lyall F., Young A., Creer I.A. Nitric oxide concentration are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1995. — vol.173. — P. 714-8.
14. Raji L. Role of angiotensin II — nitric oxide interaction // Hypertension. — 2001. — vol.37. — P. 767-780.
15. Stehouwer CDA. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of the art and potential significance for non-diabetic renal disease // Nephrol Dial Transplant. — 2004. — vol.19. — P. 778-781.
16. Zhuo J.L., Mendelsohn F., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary artery disease // Hypertension. — 2002. — vol.39, N2. — P. 634-638.

РЕЗЮМЕ

Влияние периндоприла на содержание оксида азота в крови больных сахарным диабетом 1-го типа и нефропатией
А.Г. Пхакадзе

В основе патогенеза диабетической нефропатии лежит дисфункция эндотелия в виде дисбаланса вазоактивных факторов. Целью исследования было изучение влияния лечения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом на содержание ключевого медиатора эндотелия — оксида азота (NO) в плазме крови больных сахарным диабетом 1-го типа, осложненным нефропатией. Периндоприл назначался в дозе 4-8 мг однократно в сутки, утром. Курс лечения — 6 месяцев. Обследованы 23 пациента с микроальбуминурией и 18 — с макроальбуминурией. Полученные результаты — нормализация артериального давления вследствие коррекции эндотелиальной дисфункции с нарастанием NO в крови, уменьшение микроальбуминурии, отсутствие прогрессирования протеинурии — позволяют рекомендовать периндоприл для лечения диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, ингибиторы АПФ.

SUMMARY

The influence of perindopril on the nitric oxide blood concentration in patients with diabetes mellitus type 1 and nephropathy

A. Pkhakadze

Endothelial dysfunction as the disbalance of vasoactive factors plays an important role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. The aim of this study was to investigate the influence of the treatment with ACE inhibitor perindopril on plasma

level of endothelial key mediator — nitric oxide (NO) in patients with type 1 diabetes mellitus and nephropathy. Perindopril was prescribed to 41 diabetic patients — 23 with microalbuminuria and 18 with macroalbuminuria — for 6 months (4-8 mg once a day, at the morning). Results of this study — normalization of blood pressure on the ground of evaluation of NO plasma level; reduction of microalbuminuria; the absence of increasing protein excretion in patients with macroalbuminuria — allow to recommend perindopril for the treatment of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic nephropathy, endothelial dysfunction, nitric oxide, ACE inhibitors.

Дата надходження до редакції 17.09.2008 р.