

10. History of the endocrine effects of licorice /
D. Armanini, C. Fiore, M.J. Mattarello // Exp.

Clin. Endocr. Diabetes. – 2002. – Vol. 110, № 6. –
P. 257-261.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ ТА ВИДІЛЬНА ФУНКЦІЯ НИРОК

О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро

Резюме. Узагальнені верифіковані дані щодо лікарських рослин світової флори, що впливають на видільну функцію нирок, у т.ч. рослин, що пригнічують сечоутворення, їх активних компонентів, механізмів ренальних ефектів та особливостей дії.

Ключові слова: лікарські рослини, нирки.

MEDICINAL PLANTS AND THE EXCRETORY RENAL FUNCTION

O.V. Tovchiga, S.Yu. Shtrygol', O.O. Koyro

Abstract. Verified data on the world flora medicinal plants influencing the kidney excretory function, including plants that suppress uropoiesis, their active components, mechanisms of the renal effects and the peculiar features of their action have been summarized.

Key words: medicinal plants, kidney.

National University of Pharmacy (Kharkov, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 29-31

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© О.В. Товчига, С.Ю. Штрыголь, О.О. Койро, 2012

УДК 616.61-008.64-085

С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НЕФРОПРОТЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН,
Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко Минобороны России, г. Москва, Россия

Резюме. На основе литературных данных проанализированы современные методы фармакологической нефропротекции при острой почечной недостаточности. В частности, рассмотрены результаты применения маннитола, петлевых диуретиков (фуросемид и этакриновая кислота), дофамина, тиреоидных гормонов, эритропоэтина и его пролонгированного аналога дарбэпоэтина. Приведена собственная схема консервативной

нефропротективной терапии острой почечной недостаточности. Сделан вывод о том, что своевременное медикаментозное воздействие позволяет снизить степень почечного повреждения или вовсе избежать развития острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: медикаментозная нефропротекция, острая почечная недостаточность, консервативная терапия.

Традиционно функциональная диагностика почечного поражения основывается на содержании в плазме крови конечных продуктов белкового обмена – мочевины и креатинина. В то же время, накопление их в плазме является функцией двух переменных – продукции и элиминации. Увеличение продукции в условиях гиперкатаболизма может происходить на фоне нормального функционирования почек. В то же время, недостаточность синтетических систем (в первую очередь печени) определяет ложно низкую концентрацию азотистых соединений, несоответствующую тяжести повреждения почек. В связи с этим необходимо более глубокое изучение почечной функции для своевременной диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). Важ-

нейшей особенностью функционирования почек является колоссальная скорость клубочковой фильтрации (СКФ), достигающей 150-200 л в сутки, и очень высокая степень канальцевой реабсорбции (в норме 97-99 %), поэтому определение лишь темпа диуреза не является достаточным критерием при нарастающем почечном повреждении. Мозаичность поражения нефронов определяет неравномерность выпадения фильтрационной и концентрационной функции почек. Повреждение нефротелия может быть очень скоротечным и развиваться в течение нескольких часов, в связи с чем необходим тщательный контроль за почечной функцией, который должен включать как количественные показатели (почасовой и минутный диурез), так и качествен-

© С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин, 2012

ную оценку состава мочи, прежде всего, концентрацию натрия в моче [1]. Повышение концентрации натрия мочи более 35 ммоль/л у больных с нарушением системной гемодинамики должно быть основанием для проведения интенсивной «нефропротективной» терапии. В то же время, креатинин не всегда является адекватным маркером почечного повреждения. Это определяется, во-первых, нелинейностью его продукции, особенно при массивном повреждении поперечно-полосатой мускулатуры. Во-вторых, креатинин в почках элиминируется не только путем клубочковой фильтрации, но и канальцевой секреции, что существенно влияет на получаемый результат. В то же время, определение клиренса эндогенного креатинина по методу Реберга-Тареева не является рутинной процедурой в отделениях реаниматологии.

В 2002 году рядом американских исследователей была создана группа ADQI, поставившая себе целью создание рекомендаций по диагностике и лечению ОПН. Результатом их работы стало предложение классификации почечного повреждения, получившей название RIFLE — аббревиатура по первым буквам разной степени утраты почечной функции [2]. Предложенная классификация основана как на количественных показателях диуреза, так и на качественном составе мочи. Авторами, однако, не предлагается удовлетворительный способ оценки клубочковой фильтрации, и они рекомендуют параллельно ориентироваться на рост концентрации сывороточного креатинина. Неточность последнего ориентира уже описывалась нами выше. Кроме того, в предложенную классификацию включены как начальные стадии почечного повреждения, так и возможные неблагоприятные исходы, в том числе терминальная почечная недостаточность. Авторами не предлагались рекомендации по терапевтической тактике в зависимости от выявленной степени почечного повреждения. Несмотря на очевидные недостатки, тем не менее, был продемонстрирован принципиальный подход к ранней диагностике ОПН с целью выбора консервативной или заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Вопрос о возможности консервативной терапии ОПН активно дискутируется в мировой литературе — от осознания крайней необходимости до полного неприятия ее, и противопоставления методам ЗПТ. Одним из наиболее широко используемых препаратов для консервативной нефропротекции является маннитол — метаболически инертный моносахарид, который проявляет диуретические свойства в виде тубулярного осмотического действия. Он свободно фильтруется в клубочках и оказывает натрийурическое и диуретическое действия, а также фармакологические эффекты, которые могут соответствовать его использованию при ОПН. Было показано, что он усиливает почечный кровоток и стимулирует активность простагландина. Кроме того, было выявлено, что маннитол является «мусорщи-

ком» (scavenger) свободных радикалов кислорода. Как показали почти все исследования, повышение СКФ редко наблюдалось параллельно с повышением скорости мочеиспускания. Маннитол обладает цитозащитным действием вследствие уменьшения постишемического набухания клеток и снижения постишемической медуллярной гиперемии, если его вводят до окклюзии почечной артерии. Маннитол использовался для предотвращения послеоперационной и токсической ОПН. Было выявлено, что предварительное применение маннитола повышает скорость истечения мочи у больных, перенесших операции на сосудах и открытом сердце [3]. В то же время имеется мало доказательств, указывающих на действительное улучшение почечной функции и предотвращение азотемии. Инфузии маннитола, по-видимому, эффективны для профилактики ОПН при рентгенконтрастных исследованиях. Anto et al. показали меньшее повышение уровня креатинина у пациентов с умеренной хронической почечной недостаточностью (ХПН), если маннитол вводили в пределах 1 часа после контрастного исследования.

Петлевые диуретики (фуросемид и этакриновая кислота) воздействуют преимущественно на толстый восходящий сегмент петли Генле, где они ингибируют активный транспорт натрия и хлора. Они оказывают минимальное воздействие на электролиты и транспорт воды в проксимальном канальце. В то же время, блокада основного «потребителя» кислорода в нефротелии — $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы создает условия для лучшей переносимости гипоксии [4]. Тиазидные диуретики оказывают небольшое сосудорасширяющее действие и стимулируют синтез простагландинов. Фуросемид, вводимый как до, так и после окклюзии почечной артерии, задерживал последующее снижение функции почки. Однако когда его вводили после пережатия почечной артерии собаки, он не улучшал показатели СКФ. Результаты нескольких исследований показали, что раннее послеоперационное введение фуросемида или этакриновой кислоты улучшает гемодинамику почек и предотвращает ОПН. При изучении влияния фуросемида на внутривисцеральную гемодинамику у крыс [5] оказалось, что диуретический и салуретический эффект препарата обусловлен только угнетением канальцевой реабсорбции, поскольку экскреция креатинина, являющаяся маркером клубочковой фильтрации, не изменялась. Исходная величина кортикального кровотока составляла $52,5 \pm 6,2$ мл/мин на 100 г, медуллярного — $21,4 \pm 5,5$ мл/мин на 100 г. Сразу после введения фуросемида отмечалось перераспределение почечного кровотока. Особенно резко увеличилось кровоснабжение мозгового слоя. Кровоснабжение коркового вещества тоже возрастало, но в значительно меньшей степени. Вместе с тем Lucas et al. у 54 послеоперационных пациентов показал, что фуросемид увеличивает диурез, но не влиял ни на почечный кровоток, ни на СКФ.

Oguagha et al. сообщили, что предварительное лечение фуросемидом может предотвратить ОПН у пациентов с ранее существующей болезнью почек, перенесших внутривенную пиелографию. Было показано, что использование фуросемида для лечения пациентов с развивающейся олигурией увеличивает диурез и улучшает функцию почек у ограниченного количества пациентов. 42 больным с ОПН, согласно сообщениям Muth, фуросемид давали в прогрессирующих дозах от 100 до 1000 мг каждые 2-3 часа в фазе развития болезни. 17 больных имели диуретическую реакцию, но только 7 имели заметное повышение СКФ. Santarovich et al. исследовали воздействие фуросемида при установленной ОПН – они назначали до 3200 мг фуросемида в сутки [6]. Суточный диурез был выше, а продолжительность олигурии, необходимость в диализе и время восстановления функции почек были меньше у пациентов, леченных фуросемидом по сравнению с контролем.

Маннитол и петлевые диуретики оказывают защитное действие при условии, если они вводятся до или во время индукции ОПН в большинстве моделей. Если эти препараты вводятся после индукции ОПН, имеется мало доказательств, что они улучшают СКФ, хотя может наблюдаться значительное увеличение диуреза. При этом они снижают расход энергии, увеличивают почечный кровоток, стимулируют синтез простагландинов и ускоряют выведение некоторых нефротоксических соединений. Маннитол также обладает потенциальной активностью выведения свободных радикалов кислорода.

Противоречивы литературные данные о возможности нефропротективного эффекта дофамина (допамин). Активация рецепторов дофамина D_1 вызывает вазодилатацию с помощью механизма цАМФ. Рецепторы D_2 обнаруживаются преимущественно на пресинаптических окончаниях постганглионарных симпатических нервов. Стимуляция рецепторов D_2 приводит к снижению выделения норадреналина и к пассивной вазодилатации. Гемодинамические эффекты дофамина являются функцией относительно рецепторной связи и зависят от дозы. При низких дозах (0,5-1,0 мкг/кг/мин) допамин преимущественно активирует D_1 и D_2 рецепторы, вызывая вазодилатацию. Эффектом дофамина является поддержание системного артериального давления при одновременном сохранении или повышении почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (когда он дается в низких и средних дозах). Допамин также повышает диурез и натрийурез. В большей части эти последние эффекты связаны с изменениями в гемодинамике почек. Однако некоторые данные демонстрируют, что он оказывает и прямое воздействие, подавляя реабсорбцию натрия канальцами. Henderson et al. сообщили о применении дофамина при лечении ОПН у 11 пациентов с нормальным артериальным давлением и олигурической ОПН, резистентной к фу-

росемиду. Допамин (2 мкг/кг/мин, внутривенно) через 2 часа увеличивал скорость истечения мочи от средней величины 10 до 112 мл/час. В семи наблюдениях повышение диуреза было стойким после прекращения введения дофамина. Несмотря на увеличение диуреза, эти авторы не отметили никакого явного немедленного воздействия на уровень креатинина сыворотки ни у одного пациента. Однако ни одному пациенту со стойким повышением диуреза в последующем не потребовался диализ, в то время как трем пациентам, у которых не сохранялось увеличение диуреза, все-таки потребовался диализ. Двое из семи пациентов первой группы умерли. Умерло также двое пациентов из второй группы. Parker et al. вводили допамин (1,5-2,5 мкг/кг/мин, внутривенно) 52 критическим больным, когда их СКФ снижалась ниже 40 мл/мин. 18 пациентам добавляли фуросемид (2-5 мг/кг/день). Скорость диуреза повысилась в среднем на 42 % во время инфузии дофамина, также как и СКФ и фракция экскреции натрия.

Тиреоидные гормоны оказывают множество воздействий на почку, которые благотворны при восстановлении при ОПН. Кроме того, что для стимуляции β -адренергической активности, которая приводит к повышению показателей почечного кровотока и СКФ, тиреоидные гормоны повышают пролиферацию клеток канальцевого эпителия, глюконеогенез и активность Na^+K^+ -АТФазы. Тиреоидные гормоны также стимулируют несколько клеточных гормонов, важных при пролиферации клеток. Согласно предположениям, тиреоидные гормоны и аденирибонуклеозидмонофосфаты (АМФ) могут участвовать в общих молекулярных механизмах, таких как восполнение клеточных нуклеотидов и коррекция клеточных мембран путём восстановления Na^+K^+ -АТФазы. Sutter et al. (1988) вводили внутривенно 100 или 200 мкг/кг веса тироксина до, немедленно после и через 24 часа после 45-минутной ишемии почек у крыс. Введение тироксина до ишемии не оказывало никакого воздействия на последующую функцию почек. Однако тироксин, вводимый непосредственно после или через 24 часа после ишемии, улучшал последующую СКФ. Содержание АТФ в ткани также было значительно выше после лечения тироксином.

В 2006 году были опубликованы исследования, впервые описавшие нефропротективное действие препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЕРО) при экспериментальной ОПН. Так, Spandou E. и соавторы показали, что канальцевый некроз через 48 ч после реперфузии у ЕРО-леченных крыс достоверно меньше [7]. Отмечено, что ЕРО подавляет апоптоз в клетках проксимальных и дистальных канальцев. Авторы предполагают, что цитопротективное действие ЕРО вероятно связано с антиапоптозным эффектом фактора транскрипции NF- κ B. Johnson D. W. et al. использовали как эритропоэтин, так и дарбэпоэтин (дарбэпоэтин альфа, дарбопоэтин, DPO). Крысам проводилась билатеральная окклюзия в

течение 45 мин с последующей реперфузией. Животным вводили ЕРО в дозе 5000 ЕД/кг или DPO в дозе 25 мкг/кг во время ишемии или через 6 ч после реперфузии. Исследования проводили через 1, 2, 4 или 7 дней. Проводились морфологические и биохимические исследования на апоптоз. Введение ЕРО и DPO, в том числе отсроченное, значительно снижало степень морфологического повреждения почечного эпителия [8].

Тем не менее, наличие прямо противоположных литературных данных определило появление мнения о полной нецелесообразности консервативного лечения ОПН, а лишь необходимости заместительной почечной терапии. Мы не разделяем это мнение и считаем, что своевременное медикаментозное воздействие позволяет снизить степень почечного повреждения или вовсе избежать развития ОПН. При выявлении ОПН мы сразу начинаем проведение интенсивной медикаментозной нефропротекции, целью которой является устранение гипоксии канальцевого эпителия. Для восстановления объёма циркулирующей крови и улучшения притока крови к почкам увеличивается объём инфузионной терапии под контролем центрального венозного давления до достижения 60-80 мм вод. ст. в течение 4-6 часов. Органная перфузия потенцируется применением осмотически активных веществ – 20 % раствор глюкозы в количестве 400-800 мл в сутки, дозированная инфузия 15 % раствора маннитола в дозе 2-3 мл /кг массы тела в сутки, 10 % раствор хлорида натрия при гипонатриемии. При необходимости адреномиметической поддержки используем дофамин, не превышая «почечных» доз в 1-2 мкг/кг/мин. По мере стабилизации гемодинамики через 4-6 часов начинаем инфузию эуфиллина в дозе 8-10 мг/кг массы тела. Если в этот период ещё сохраняется гипотония и тахикардия, указанная суточная доза вводится дробно в 4-5 приёмов. Эуфиллин является комбинированным препаратом, включающим 80 % теофиллина и 20 % 1,2-этилендиамина. Основной компонент эуфиллина – теофиллин представляет собой метилксантиновый алкалоид, который осуществляет ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в тканях циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ). цАМФ тормозит способность миозина соединяться с актином, что уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Этилендиамин усиливает спазмолитический эффект. К сожалению, эуфиллин является коронаролитиком, и его использование невозможно в условиях нарушения коронарного кровообращения, выраженной сердечной недостаточности и грубых нарушениях ритма, поэтому его применяем после стабилизации гемодинамики путём возмещения гидробаланса и кардиотонической поддержки. Введение эуфиллина усиливает почечный кровоток и оказывает диуретическое действие, вызывая увеличение выведения с мочой воды и электролитов. Мы применяем инфузию эуфиллина в качестве средства восстановления па-

ренхиматозного кровотока в почках, что создаёт условия для доставки к повреждённому нефротелию кислорода и нутриентов, а также лекарственных препаратов, оказывающих нефропротективное антигипоксикантное действие. Восстановление кровоснабжения канальцев создаёт условия для эффективного использования петлевых диуретиков, одним из эффектов которых является блокада $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$, что опосредованно позволяет значительно уменьшить кислородный долг в почке, улучшить переносимость органом гипоксии (Бреннер Б., 1995). В связи с непредсказуемостью диуретического эффекта фуросемид вводится болюсно в дозе 3 мг/кг с переходом к дозированной инфузии со скоростью 0,5 мг/кг в час под контролем почасового диуреза. Этот способ введения позволяет оперативно изменять дозу салуретика при избыточном диуретическом эффекте, поэтому средняя суточная доза составляет 14 ± 9 мг/кг массы тела. Соблюдение последовательности и комплексности назначения лекарственных препаратов, по нашему мнению, имеет принципиальное значение, позволяет осуществить максимальную доставку к нефротелию как кислорода, так и фуросемида. Последний, введённый в условиях централизации кровообращения и спазма почечных артериол, не попадает в почечную паренхиму, а напротив, может вызвать системную вазодилатацию и усугубление гипотонии. Кроме того, при высокой концентрации увеличивается и ототоксический эффект фуросемида [9].

Применение интенсивной «нефропротективной» терапии имеет существенное положительное действие в виде диуретического эффекта с развитием полиурии, а также снижением концентрации азотистых метаболитов в крови. Это служит косвенным признаком восстановления висцерального кровообращения в целом. Своевременное начало медикаментозной нефропротекции позволяет снизить потребность в ЗИТ у больных в критических состояниях.

Литература

1. Acute renal failure / J.M. Lazarus, B.M. Brenner [et al.]. – 3d ed. – New York: Churchill Livingstone, 1993. – 587 p.
2. Kellum J.A. The Acute Dialysis Quality Initiative: methodology / J.A. Kellum // *Adv. Ren. Replace Ther.* – 2002. – Vol. 9. – P. 245-247.
3. Ip-Yam P.C. Renal function and proteinuria after cardiopulmonary bypass: the effects of temperature and mannitol / P.C. Ip-Yam, S. Murphy, M. Baines // *Anesth. Analg.* – 1994. – Vol. 78. – P. 842-847.
4. Hager B. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery / B. Hager // *Schwiz. Med. Wochenschr.* – 1996. – Vol. 126. – P. 666-673.
5. Жидоморов Н.Ю. Влияние фуросемида на внутривисцеральную гемодинамику / Н.Ю. Жидоморов, С.Ю. Штрыголь, А.В. Садин // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – № 3. – С. 22-24.

6. High-Dose Furosemide for Established ARF: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial / F. Cantarovich, B. Rangoonwala, H. Lorenz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. – P. 402-409.
7. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion / E. Spandou, I. Tsouchnikas, G Karkavelas. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 330-336.
8. Delayed administration of darbepoetin or erythropoietin protects against ischemic acute renal injury and failure / D.W. Johnson, B. Pat, D.A. Vesey [et al.] // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 1806-1813.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд./ М.Д. Машковский – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.

МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ НЕФРОПРОТЕКЦІЇ І ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін

Резюме. На основі даних літератури проаналізовано сучасні методи фармакологічної нефропротекції при гострій нирковій недостатності. Зокрема, розглянуто результати застосування манітолу, петльових діуретиків (фуроземід і етакринова кислота), дофаміну, тиреоїдних гормонів, еритропоєтину та його пролонгованого аналога дарбепоєтину. Наведена власна схема консервативної нефропротективної терапії гострої ниркової недостатності. Зроблено висновок про те, що своєчасний медикаментозний вплив дозволяє знизити ступінь ниркового пошкодження або зовсім уникнути розвитку гострої ниркової недостатності.

Ключові слова: медикаментозна нефропротекція, гостра ниркова недостатність, консервативна терапія.

CAPABILITIES OF MEDICAMENTAL NEPHROPROTECTION AND PREVENTION OF ACUTE KIDNEY FAILURE

S.E. Khoroshilov, A.V. Nikulin

Abstract. Modern methods of pharmacological nephroprotection of acute kidney failure based on literary data are analyzed. The results of the use of mannitol, loop diuretics (furosemide and ethacrynic acid), dopamine, thyroid hormones, erythropoietin and its prolonged form darbepoetin are considered, in particular, our own scheme of the conservative nephroprotective treatment of acute kidney failure is presented. It has been concluded that a modern medicament influence makes it possible to decrease the damage rate of the kidneys or completely avoid the development of acute kidney failure.

Key words: medicamental nephroprotection, acute kidney failure, conservative therapy.

RI of General Resuscitation Science Named after V.A. Negovsky of RAMS Chief Military Hospital Named after Acad. N.N. Burdenko, Ministry of Defence of Russia (Moscow, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part. 2. – P. 31-35

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© С.Є. Хорошилов, А.В. Нікулін, 2012

УДК 612.460:615-015

*С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина,
В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар*

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Резюме. Обобщен опыт экспериментального исследования нефропротекторной активности препаратов разных групп. Обсуждаются их механизмы действия, сопутствующие свойства и перспективы применения.

Ключевые слова: нефропротекция.

Введение. Острая почечная недостаточность (ОПН) является угрожающим жизни состоянием. Хронический патологический процесс в почках часто имеет необратимый характер безотносительно нозологической формы, что отражено в тер-

мине «хроническая болезнь почек» (ХБП). Закономерна потребность в интегральном нефропротекторном вмешательстве – первичной и вторичной профилактике заболеваний почек, ослаблении действия нефротоксинов, в т.ч. лекарств и

© С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, Е.Г. Щёкина, В.С. Штрыголь, Е.В. Бондарев, Н.А. Домар, 2012