

С.И.Рябова Пб., 1997: 163-175.

4. **Роцев И.П.** Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении острых абсцессов и гангрены легких. Дис. канд.мед.наук. Б. 1988; 195 с.

5. **Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П.** Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии. Грудн. хирургия. 1986; 5: 44-46.

6. **Элиашвили С.У.** Диагностика, хирургическое и консервативное лечение уремических перикардитов. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1984; 24 с.

7. **Rivera-Vasques A., Ramirez-Muzo O., Martinez-Maldonado M.** Uremic pericarditis: diagnostic and therapeutic aspects. Dial. and Transpl. 1980; 9: 684-688.

8. **Morimoto S., Katoh S., Inoue K.** et al. The efficacy of indo-

methacin in the treatment of uremic pericarditis. Nippon Jinzo Gakkai Shi. 1995; 37; 2: 140-144.

9. **Renfrew R., Buselmeier Th., Kjellsrand C.** Pericarditis and renal failure. Ann. Rev. Med. 1980; 31: 345-360.

10. **Spector D., Alfred H., Siedlecki M.** et al. A controlled study of the effect of indomethacin in uremic pericarditis. Kidney Int. 1983; 24: 663-669.

11. **Papadimitriou M., Raidis P., Metaxas P.** Methylprednisolone in uraemic pericarditis. Lancet 1977; 1: 1312.

12. **Fortunato G., Leo L., Bassi A.** et al. Esperienza di trattamento immunodepressori nella pericardite uremica. Rif. Med. 1979; 1794: 243-244.

13. **Handbook** of dialysis. Eds. J.T. Daugirdas, T.S. Ing. - Second ed. - Little, Brown and Co., 1994; 744 pp.

К вопросу о гипотензивной терапии после аллотрансплантации почки: эффективность фелодипина

О.Н. Котенко, А.Р. Багдасарян
Московский городской нефрологический центр при Городской Клинической больнице № 52

Antihypertensive effect of felodipine after kidney transplantation

O.N. Kotenko, A.R. Bagdasaryan

Ключевые слова: фелодипин, плендил, артериальная гипертензия, трансплантация почки.

Гипотензивный эффект препарата фелодипина плендила прослежен у 14 реципиентов почечного аллотрансплантата (10 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 19 до 59 лет (в среднем $38 \pm 3,4$ г.). Срок после трансплантации почки был равен $22 \pm 4,5$ мес. Иммуносупрессия во всех случаях включала преднизолон, азатиоприн и циклоспорин. Креатинин плазмы крови не превышал $0,13$ ммоль/л у 3 пациентов, а у остальных был повышен до $0,14 - 0,38$ ммоль/л. Артериальное давление в 10 случаях достигало $240-210/120$ мм рт. ст. и только у 4 больных было не выше $170/100$ мм рт. ст. Основным показанием к назначению плендила была неэффективность предшествующей гипотензивной терапии. Последняя состояла чаще всего в комбинации препарата нифедипина (коринфара) и β -блокатора (атенолола). Отчетливый гипотензивный эффект плендила констатирован у 11 из 14 больных. Только у 3 пациентов препарат оказался неэффективным. В случаях положительного эффекта под влиянием плендила артериальное давление снижалось, как правило, до уровня, близкого к нормальному. Полученные данные позволяют считать, что в сравнении с коринфаром плендил оказывает более выраженный и стойкий гипотензивный эффект. Эффективность препарата возрастает при его комбинации с β -блокаторами.

Antihypertensive effect of felodipine (plendil) was studied in 14 kidney graft recipients (10 men, 4 woman) aged from 20 to 55 years. The mean time after kidney transplantation was 22 ± 4 months. The creatinine plasma level was normal only in 4 recipients, while in 10 of them it ranged between $0,14-0,38$ mmol/l. The blood pressure (BP) was not higher than $170/100$ mm Hg only in four patients, but in ten others it reached $240-210/120$ mm Hg. Before starting plendil the patients has been treated with the combination of nifedipine and β -blocker (propranolol). The indication for the plendil treatment was caused by the absence of its antihypertensive effect. Plendil caused the decrease of BP almost to normal level in 10 from 14 patients. So we have found felodipin as to be a very effective antihypertensive agent after kidney transplantation.

Артериальная гипертензия (АГ) после трансплантации почки (ТП) наблюдается существенно чаще, чем в общей популяции [3]. По данным разных авторов артериальное давление (АД) бывает повышено у половины

и более реципиентов почечного аллотрансплантата [1, 5, 18].

Причины АГ после ТП разнообразны [5]. Среди

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Городская Клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр

Телефон: 196-17-85 Котенко Олег Николаевич

них: действие кортикостероидов [5, 8], эффект циклоsporина А (ЦиА), дисфункция трансплантата, стеноз артерии трансплантата [5, 10], прессорный эффект собственных почек реципиента. [5, 10]. Обсуждается также и значение таких факторов как пересадка почки от донора с наследственной предрасположенностью к АГ, рецидив АГ у реципиента, когда предполагается, что причиной трансплантации почки был гипертонический нефросклероз [7]. Иногда причиной АГ может быть эритроцитоз, нередко возникающий после ТП [10]. Кроме того, определенную роль играют также генетические факторы.

Патогенетические механизмы АГ после ТП также существенно различаются. Если в одних случаях (действие кортикостероидов, дисфункция трансплантата) это ретенция натрия и воды и расширение внеклеточного объема, то в других – активация ренин-ангиотензинной системы (прессорный эффект собственных почек, стеноз почечной артерии, хроническое отторжение трансплантата). В механизме АГ, индуцируемой действием ЦиА, ключевое значение имеет ингибция кальцинеурина, то есть фосфатазы, катализирующей фосфорилирование ряда важнейших внутриклеточных субстанций [16]. Показано, что ингибция кальцинеурина в нейронах сопровождается повышенным высвобождением нейротрансмиттеров, следствием чего является активация симпатической нервной системы [16]. Ингибция кальцинеурина в почках способствует задержке иона натрия и воды, а в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов – вазоконстрикции. Конечным результатом этих эффектов является АГ.

Понятно, что причины и механизмы АГ у одного и того же больного могут сочетаться, что затрудняет подбор гипотензивной терапии и делает практически невозможным применение единой оптимальной терапевтической тактики. В связи с этим в современной литературе широко обсуждается эффективность после ТП гипотензивных препаратов разного механизма действия – ингибиторов АПФ, β -блокаторов, блокаторов Са-каналов. Целью настоящей работы явилось изучение гипотензивного действия одного из Са-блокаторов – препарата фелодипина (плендила).

Материалы и методы

Эффект плендила изучен у 14 реципиентов аллогенной почки (10 мужчин и 4 женщин) в возрасте от 19 до 59 лет (в среднем $38 \pm 3,4$ г). Срок после ТП составил в среднем $22 \pm 4,5$ мес. Функция трансплантата была сохранена (креатинин плазмы крови не более $0,13$ ммоль/л) у 3 пациентов, у 11 других имела место дисфункция трансплантата с повышением креатинина плазмы крови до $0,14$ ммоль/л. Иммуносупрессия во всех случаях заключалась во введении циклоспорина А, преднизолона и азатиоприна.

К моменту начала терапии плендилем артериальное давление только у 4 пациентов было не выше $170/100$ мм рт. ст., в то время как у 10 – оно достигало $240-210/120$ мм рт. ст.

Основным показанием к назначению плендила была

неэффективность предшествующей гипотензивной терапии, которая у 11 пациентов состояла в комбинации коринфара и β -блокатора, у 2 больных – в применении амлодипина и у 1 пациентки – лозартана.

АД измерялось ежедневно, один раз в сутки, в одно и то же время, в утренние часы, в условиях стационара. Клинический эффект оценивался через 7-12 дней и далее – через 4 недели после начала лечения.

Плендил вводился в дозе 5 мг/сут однократно. При отсутствии гипотензивного эффекта начальная доза удваивалась.

Результаты

Применение плендила способствовало снижению АД у 11 из 14 реципиентов аллогенной почки. Эффект препарата проявлялся максимально через 6-7 дней, так что начиная со второй недели лечения систолическое АД (САД) снижалось с $240-210$ до 180 мм рт. ст. В среднем к концу 2-недельного срока лечения плендилем САД снизилось с 179 ± 8 мм рт.ст. до 154 ± 6 мм рт.ст., а через 4 недели – еще значительно – до 142 ± 6 мм рт. ст. (рис. 1). Диастолическое АД (ДАД) имело такую же динамику (рис. 2). В дальнейшем тенденция к снижению АД сохранялась.

11 пациентов до начала применения плендила полу-

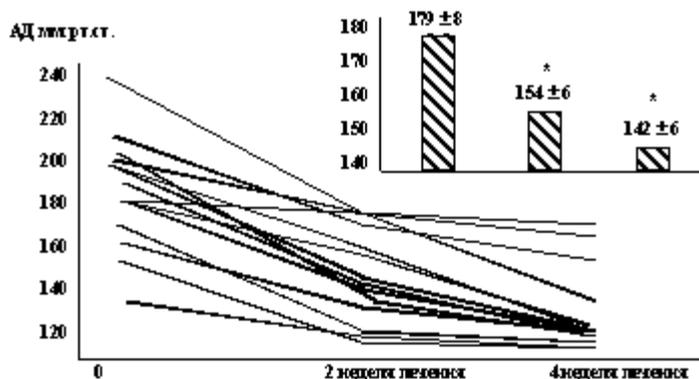


Рис. 1. Действие Плендила на систолическое АД у 14 реципиентов аллогенной почки.

Линиями обозначена динамика АД у каждого из прослеженных реципиентов.

Столбами представлена динамика средних показателей САД. * $p < 0,01$

чали комбинацию препарата нифедипина (коринфара) и атенолола. Как показано на рис. 3, эта комбинация у 10 пациентов была не эффективна. После смены нифедипина на плендил хороший гипотензивный эффект был получен у 8 пациентов и только у 3 больных АД оставалось выше $140/90$ мм рт. ст.

Таким образом, только у 3 пациентов терапия плендилем оказалась неэффективной. Эти пациенты, однако, имели определенные особенности. У двух из них была прогрессирующая почечная недостаточность с быстрым прекращением функции трансплантированной почки, а у третьей пациентки имела место тяжелая сопутствующая эндокринная патология.

Эффективность плендила может быть проиллюстрирована следующими клиническими наблюдениями:

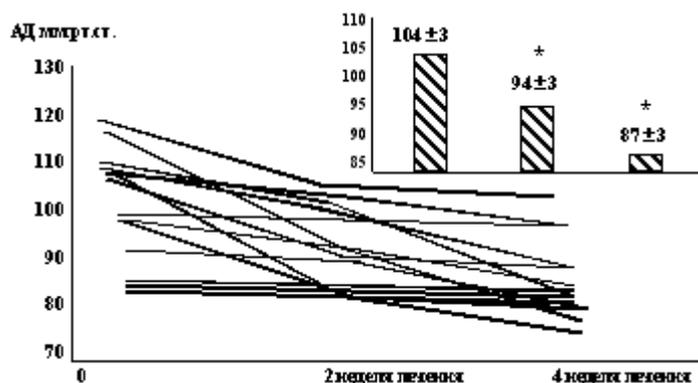


Рис. 2. Действие Плендила на диастолическое АД у 14 реципиентов аллогенной почки. Линиями обозначена динамика АД у каждого из прослеженных реципиентов. Столбами представлена динамика средних показателей ДАД. * p<0,01

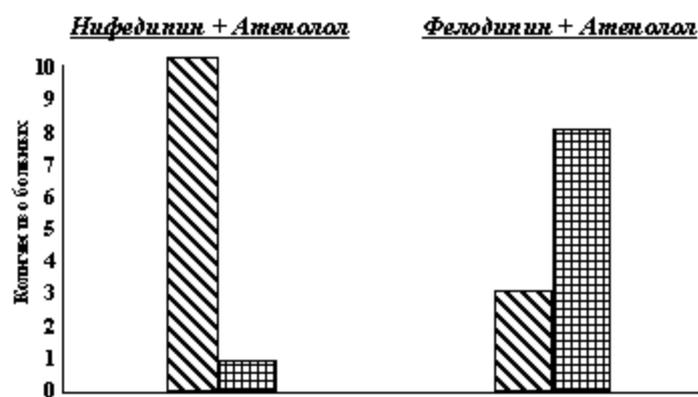


Рис. 3. Сравнительный эффект комбинаций нифедипин+атенолол и фелодипин+атенолол у 14 реципиентов аллогенной почки. Столбами обозначено количество больных с АД > 160/100; АД < 140/90

Наблюдение первое. Больной 59 лет (рис. 4). Поступил в клинику через 3 года после ТП, по поводу рецидива начальной почечной недостаточности в исходе нефропатии отторжения. По поводу выраженной АГ (200/110 мм рт. ст.) получал атенолол и нифедипин. В связи с неэффективностью этой комбинации нифедипин был заменен на плендил в начальной дозе 5 мг/сут. Далее доза была увеличена до 10 мг/сут. САД быстро снизилось с 190 до 170 мм рт. ст., а после увеличения дозы плендила до 10 мг/сут оно практически нормализовалось. Функция трансплантата за период наблюдения оставалась стабильной.

Наблюдение второе. Больной 25 лет (рис. 5). Поступил в клинику через 4 года после ТП с рецидивом начальной почечной недостаточности в исходе хронического отторжения трансплантата. К моменту поступления постоянно получал эналаприл в дозе 2,5 мг/сут. Кроме того, по поводу АГ применялся нифедипин. В связи с отсутствием эффекта последний был заменен на плендил. На фоне лечения плендилем АД нормализовалось, а креатинин плазмы крови несколько снизился. В этом случае хороший гипотензивный эффект был достигнут при применении небольшой дозы плендила (5 мг) при однократном его приеме в сутки.

Наблюдение третье. Больная 49 лет (рис. 6). Поступила в клинику через 1,5 года после ТП по поводу высокой АГ. Функция трансплантата была удовлетворительной. По поводу АГ получала амлодипин, который в виду его неэффективности был заменен на лозартан. Существенного изменения АД в результате этой замены не было, но заметно снизилась функция трансплантированной почки. Данных за отторжение трансплантата по результатам выполненной биопсии не выявлено. Повышение концентрации креатинина в плазме крови было расценено как следствие снижения клубочковой фильтрации в связи с ингибацией

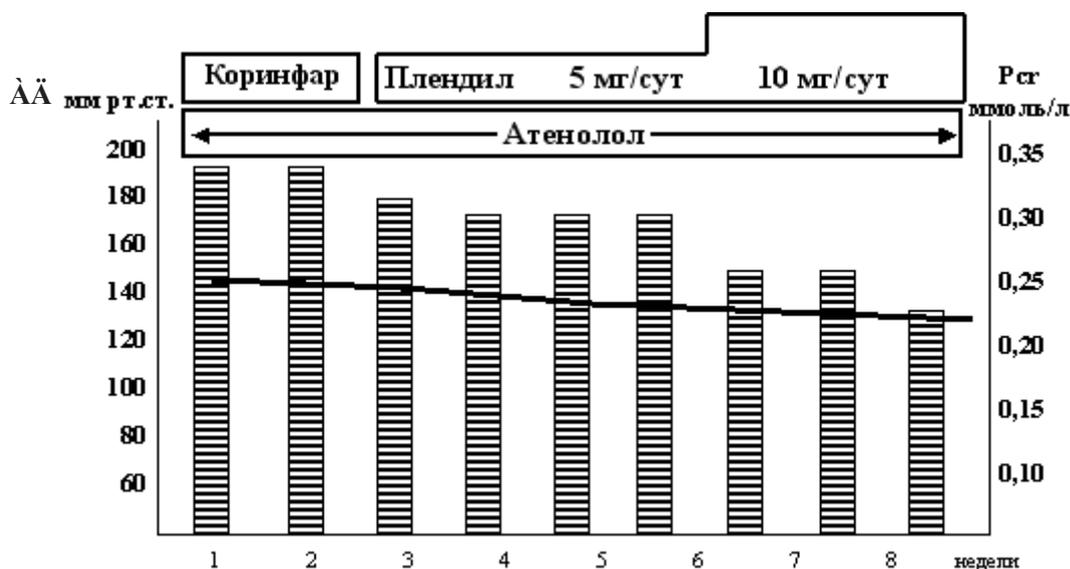


Рис. 4. Б-ной А-в, 59 лет. Динамика САД (столбы) и уровня креатинина плазмы крови (сплошная линия)

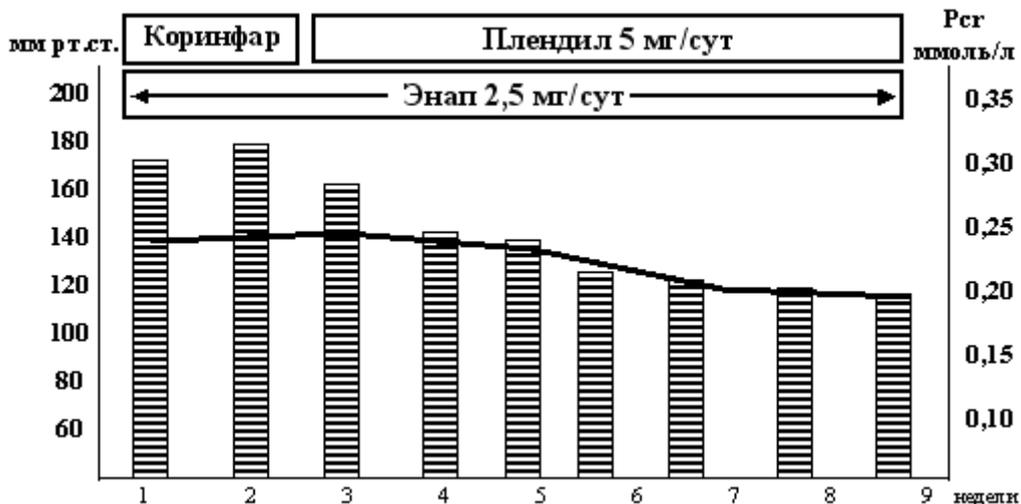


Рис. 5. Б-ной К-ко, 25 лет. Динамика САД (столбы) и уровня креатинина плазмы крови (сплошная линия)

ÄÄ

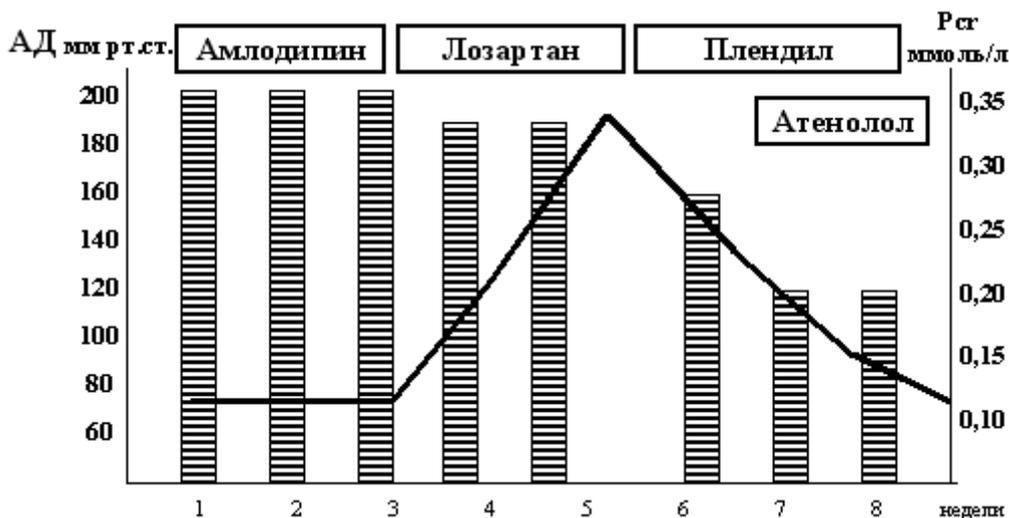


Рис. 6. Б-ная 3-де, 49 лет. Динамика САД (столбы) и уровня креатинина плазмы крови (сплошная линия)

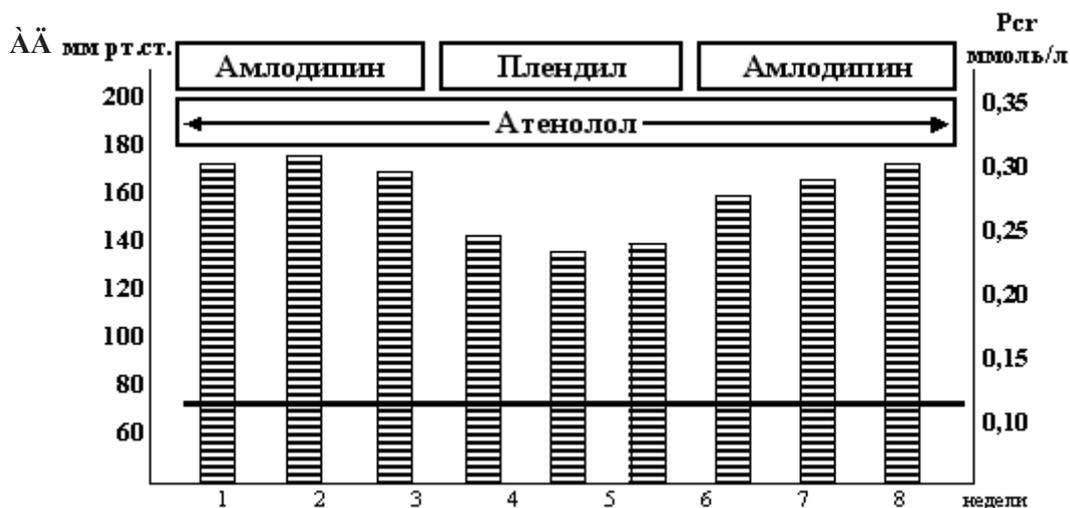


Рис. 7. Б-ной М-ев, 42 лет. Динамика САД (столбы) и уровня креатинина плазмы крови (сплошная линия)

рецепторов к ангиотензину II. Лозартан был отменен. Назначен плендил, а затем для усиления гипотензивного эффекта к лечению был добавлен ателолол. В результате изменения терапии функция трансплантированной почки восстановилась, АД нормализовалось.

Наблюдение четвертое. Больной 42 лет (рис. 7). Поступил в клинику через 1 год после ТП по поводу АГ. Функция трансплантата удовлетворительная. На фоне терапии амлодипином в сочетании с ателололом АД оставалось стойко повышенным (170-180/100 мм рт.ст.), поэтому амлодипин был заменен плендиллом. В результате был достигнут удовлетворительный гипотензивный эффект, но в связи с отсутствием препарата больной прекратил эту терапию и возобновил лечение амлодипином. Как следствие, АД вновь повысилось. Функция трансплантированной почки на протяжении всего периода наблюдения оставалась стабильной и удовлетворительной.

Во время применения плендила у 3 из 14 пациентов наблюдались отеки, появление которых можно было связать с действием препарата. Другие побочные реакции и осложнения не отмечены.

Обсуждение

Как было отмечено выше, АГ после ТП имеет сложную многофакторную природу [5, 7, 8, 10]. Однако, независимо от причины, важной особенностью АГ после ТП является повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления [5].

Вопрос о механизме последнего уже более 10 лет привлекает пристальное внимание исследователей, в частности, в связи с изучением нефротоксического и гипертензивного эффектов ЦИА [6]. С помощью различных методов, включавших как измерение внутрипочечного кровотока, так и специальные морфологические исследования, было показано, что ЦИА вызывает внутрипочечную вазоконстрикцию [13, 15]. Последняя обусловлена изменением нормального соотношения внутрипочечных прессорных и депрессорных систем и, в частности, повышенной продукцией ангиотензина II (АП), эндотелина (ЕТ1), тромбоксана (ТхА₂), в то время как образование таких вазодилаторов как простаглицлин (PG I), простагландин E₂ (PGE₂) снижается. Известно также, что ряд прессорных эффектов, в частности – действие АП, ЕТ1 опосредуется через изменение внутриклеточного содержания и кинетики кальция [4, 14]. Именно поэтому представляется целесообразным использование препаратов группы антагонистов кальция (АК) для лечения АГ у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Эта группа включает три различных класса препаратов: фенилалкиламины (верапамил); дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин); бензотиазепины (дилтиазем).

В настоящее время установлено, что АК разных групп взаимодействуют со специфическими участками вольтажзависимых кальциевых каналов мембраны клеток и имеют различную тканевую селективность. Верапамил блокирует кальциевые каналы с внутренней стороны клетки, нифедипин – с наружной. Тканевая селективность АК зависит от преимущественного содержания разного типа кальциевых каналов в

клетках различных органов и тканей. Всего известно 4 типа кальциевых каналов (L, T, N и P). Два первых из них локализируются в основном в сердце и сосудах, два последних – в нервной системе. Т-тип представлен, главным образом, в предсердиях. Блокада этих каналов обеспечивает урежение ритма сердца. Важно, что дигидропиридины не взаимодействуют с этим типом каналов. Каналы L-типа преимущественно локализируются в желудочках. Их блокада вызывает угнетение сократимости миокарда, которая в условиях *in vivo* перекрывается активацией симпато-адреналовой системы вследствие выраженной дилатации периферических артерий, возникающей, к примеру, под влиянием дигидропиридинов. Тканевая селективность указанных классов АК проявляется тем, что они не действуют на скелетные мышцы, мышцы бронхов, трахеи и кишечника, а также на нервную ткань. Поэтому для них нехарактерно развитие соответствующих побочных реакций, и они не сказываются отрицательно на качестве жизни [2].

Верапамил, дилтиазем и нифедипин имеют схожие фармакокинетические свойства, к числу которых относятся низкая и переменная биодоступность, быстрое разрушение в печени при пассаже через нее, высокая степень связывания с белками крови, короткий период полувыведения, образование неактивных или малоактивных метаболитов. Коринфар, относящийся к первому поколению дигидропиридинов, имеет наиболее короткий период полувыведения, всего 2-7 часов, у фелодипина (его пролонгированной формы) период полувыведения достигает 36 часов. Амлодипин представляет собой препарат второго поколения дигидропиридинов. Он обладает большей продолжительностью фармакодинамического действия. Действие пролонгированных форм дигидропиридинов развивается постепенно и является более стабильным, что сопровождается меньшей стимуляцией барорецепторов и меньшей активацией симпато-адреналовой системы [17].

Анализируемые дигидропиридины по-разному влияют на сердце и сосуды. Нифедипин и амлодипин примерно в одинаковой степени действуют на миокард, проводящую систему сердца и сосуды. Сосудистый эффект нифедипина более чем в 10 раз сильнее, чем верапамила и дилтиазема. В то же время фелодипин в 1000 раз активнее нифедипина. Он обладает высоко селективным сосудистым эффектом, вызывая заметную артериолярную вазодилатацию без отрицательного ино-, хроно- и дромотропного действия [11, 19].

Именно в связи с этими свойствами препарат и был выбран в нашем исследовании. Наши наблюдения полностью подтвердили его эффективность. Более того, у части больных применение плендила способствовало стабилизации функции трансплантированной почки. Этот благоприятный эффект фелодипина у реципиентов аллогенной почки был продемонстрирован также в работе Madsen с соавт. [12]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Результаты наших исследований позволяют считать,

что антагонисты кальция можно рассматривать как препараты выбора при лечении АГ у реципиентов аллогенной почки. Среди испытанных нами препаратов класса дигидропиридинов плендил оказывает наиболее выраженный гипотензивный эффект. Эффективность плендила возрастает при его комбинации с β -блокаторами.

Литература

1. **Ким И.Г., Стенина И.И., Ильинский И.И., Томилина Н.А.** Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронической нефропатии отторжения. Нефрология и диализ 1999; 1; 1: 27-38.
2. **Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.** Антагонисты кальция. -М., 1997.
3. **Aakhus S., Dahl K., Widerøe T.E.** Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14: 648-654.
4. **Batiuk T.D.** et al. Calcineurin activity is only partially inhibited in leukocytes of cyclosporine-treated patients. Transplantation 1995; 59; 10: 1400-1404.
5. **Curtis J.J.** Treatment of hypertension in renal allograft patients: Does drug selection make a difference? Kidney Int. 1997;52; Suppl. 63: S-75-S-77.
6. **First M.R.** et al. Hypertension after renal transplantation. J.Am. Soc. Nephrol 1994; 4 (Suppl 1) S30.
7. **Guidi E.** et al. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: A long-term historical perspective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension

in their families. J Am Soc Nephrol 1996; 7:1131.

8. **Hricik D.E.** et al. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine treated renal transplant recipients. Transplantation 1992; 53:1232.
9. **Kahan B.D.** Drug therapy: Cyclosporine. N. Engl. J. Med. 1989; 321:1725.
10. **Kaplan N.M.** Clinical Hypertension 1998; 181-273.
11. **Ljung B.** Vasculareselectivity of felodipine. Drugs 1985; 29 Suppl., 2:46-58.
12. **Madsen J.K., Kornerup H.J., Pedersen E.B.** Effect of felodipine on renal haemodynamics and tubular sodium handling after single-dose cyclosporin infusion in renal transplant recipients treated with azathioprine and prednisolone. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1995; 55; 625-623.
13. **Porter G.A., Bennet W.M., Sheps S.G.** Cyclosporine-associated hypertension. Arch. Intern. Med. 1990; 150:280.
14. **Qiu C.** et al. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition Kidney Int., 1999; 55: 2390-2396.
15. **Ruggenti P., Perico N., Mosconi L.** et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int. 1993; 43:706.
16. **Sanders C.E. and J.J. Curtis.** Role of hypertension in renal allograft dysfunction. Kidney Int. 1995; 48: (Suppl.52) 43-47.
17. **Scholz H.** Pharmacologic aspects of calcium channel blockers. Cardiovascul Drugs Therapy, 1997; 10: 869 – 72.
18. **Strom T.V. and Suthanthirarn M.** Therapeutic approach to renal transplantation. In: Davison A.M., Cameron J.S., Grufeld J-P et al. Eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1998; 2147-2151.
19. **Sun J.** et al. Calcium channel antagonists: cardiovascular selectivity of action. J.Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 9:657-63.

Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра)

А.В. Ватазин, В.А. Молочков, И.А. Казанцева, Е.О. Щербакова, Е.И. Прокopenko, С.А. Пасов, С.Ю. Гулимова, А.В. Молочков, А.Н. Хлебникова
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Kaposi's Sarcoma In Kidney Graft Recipients (single center experience)

A.V. Vatazin, V.A. Molochkov, I.A. Kazantseva, E.O. Tcherbakova, E.I. Prokopenko, S.A. Pasov, S.Yu. Gulimova, A.V. Molochkov, A.N. Chlebnikova

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессия, злокачественные новообразования, саркома Капоши.

Обобщен опыт многолетнего наблюдения 718 реципиентов почечных трансплантатов (461 мужчин и 257 женщин, в возрасте от 18 до 63 лет), оперированных в отделении хронического гемодиализа и трансплантации почки МОНИКИ за период с 1983 по 1998 гг. Длительность наблюдения составила в среднем 41,3 мес. Среди злокачественных опухолей, диагностированных за 15-летний период, саркома Капоши (СК) констатирована в 15 случаях. Она оказалась наиболее частой злокачественной опухолью после трансплантации почки (ТП). Проанализированы сроки ее возникновения, клинические особенности и исход заболевания. Достоверной зависимости частоты развития СК от дозы циклоsporина А обнаружить

Адрес для переписки: 129110, Москва, ул. Щеткина, 61/2, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки

Телефоны: (095) 284-57-91, 284-56-86, 284-54-53. Щербакова Евгения Оттовна