

УДК 616.12-008.331.1+616.6

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОЧКИ (Лекция) Л.К. Каражанова, А. Жуанышева, А. Серменова Государственный медицинский университет г.Семей

Почки всегда находились в центре внимания при изучении патогенеза и лечения артериальной гипертензии (АГ). Это обусловлено тем, что, с одной стороны, они играют важную роль в регуляции артериального давления (АД), а с другой – сами являются органом-мишенью при его повышении [1]. Повышение АД часто наблюдается при симптоматической артериальной гипертензии почечного генеза. Среди этиологических факторов, приводящих к поражению почек и терминальной стадии почечной недостаточности, лидирующие позиции занимают сахарный диабет и артериальная гипертензия, причем часто имеет место сочетание двух этих заболеваний.

В основе нарушения концентрационной и фильтрационной функции почек лежит внутривисочечная гипертензия.

Истощение механизмов ауторегуляции почечного кровотока приводит к повышению гломерулярного гидростатического давления, гиперфильтрации и протеинурии. Наряду с гемодинамическими изменениями существенную роль в развитии почечных нарушений при артериальной гипертензии играет активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы на фоне эндотелиальной дисфункции. Исходя из патогенеза поражения почек, при артериальной гипертензии становится совершенно очевидным, что главной задачей при ведении этой категории пациентов является не просто снижение, а достижение целевого уровня АД [2, 3].

Все существующие в настоящее время международные и национальные рекомендации по лечению артериальной гипертензии абсолютно единодушны в определении уровня целевого АД: ниже 130/80-85 мм рт. ст. при сахарном диабете и минимальных нарушениях со стороны почек и ниже 125/75 мм рт. ст. при более тяжелом поражении почек и протеинурии >1 г/сутки. Вполне очевидно, что достижение такого целевого уровня АД у большинства пациентов возможно только при проведении комбинированной антигипертензивной терапии. Считается, что необходимо начинать лечение сразу с назначения комбинации, если систолическое АД более чем на 20 мм рт.ст. превышает целевой уровень у больных сахарным диабетом и с патологией почек. Особенно актуальной является способность антигипертензивных препаратов не только снижать АД, но и уменьшать протеинурию (ИАПФ) [3].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет центральную роль как в патогенезе АГ, так и в развитии патологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) стали первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС. Снижая активность РААС и активируя систему брадикинина, ингибиторы АПФ проявляют вазодилатирующее, диуретическое и ангиопротекторное действие.

ИАПФ. Выраженный нефропротективный эффект этого класса препаратов доказан в ходе многочисленных клинических исследований как при нефропатии диабетического (AASK, ABCD, AIPRI, ESPIRAL, EUCLID, HOPE, NEPHROS, PUTS), так и недиабетического генеза (PREVENT IT, REIN, WANNTT). Высокую эффективность этого класса препаратов предопределяет их способность подавлять активность РААС, оказывать анти-

оксидантное действие, препятствовать прогрессированию фиброза, атеросклероза и уменьшать выраженность воспалительной реакции [3, 4].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. По своему нефропротективному потенциалу они сопоставимы с ИАПФ. В последние годы завершился ряд крупных рандомизированных клинических исследований, убедительно показавших способность блокаторов рецепторов ангиотензина II существенно замедлять прогрессирование почечной недостаточности как при монотерапии (IRMA, IDNT, MARVAL, RENAAL), так и в сочетании с ИАПФ (CALM, COOPERATE).

Антагонисты кальция. Предпосылкой к использованию антагонистов кальция при поражении почек на фоне артериальной гипертензии является их вазодилатирующее свойство и способность благоприятно влиять на функцию эндотелия. Как известно, среди антагонистов кальция выделяют препараты дигидроперидинового (нифедипин, фелодипин, амлодипин) и недигидроперидинового (верапамил и дилтиазем) ряда. В большинстве исследований недигидроперидиновые антагонисты кальция доказали свою эффективность у больных с диабетической нефропатией (AASK, ABCD-2V, ESPIRAL, HOT, NEPHROS, WANNTT).

Диуретики. Увеличение объема внеклеточной жидкости практически при всех заболеваниях почек предопределяет необходимость использования диуретиков в их лечении. Во многих исследованиях с участием ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II назначение диуретиков было абсолютно необходимо для достижения целевого АД. Но единственным исследованием, продемонстрировавшим, что по степени нефропротекции диуретики не уступают ИАПФ, стало исследование NESTOR.

Альфа-адреноблокаторы. Использование их в комбинации с β_1 -адреноблокаторами у больных гипертонической нефропатией может быть весьма эффективным, особенно у пациентов, находящихся на диализе. **Фиксированные комбинации.** В ряде крупных международных исследований, в которых принимали участие десятки тысяч больных АГ, показано, что снижение АД приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Эти результаты положены в основу и европейских и 2-й редакции отечественных рекомендаций по лечению АГ (ВНОК, 2004г.). Польза от снижения АД доказана не только в крупных многоцентровых исследованиях, но и реальным увеличением продолжительности жизни в Западной Европе и США [4].

В чем причина столь низкой частоты достижения целевого уровня АД? Причины, безусловно, несколько, но очевидно, что такие низкие целевые уровни АД диктуют особые требования к эффективности антигипертензивной терапии. Установлено, что монотерапия эффективна лишь у 30-50% пациентов даже с АГ I-II степени по классификации ВОЗ и ВНОК (140-159/90-99 и 160-179/ 100-109 мм рт. ст. соответственно). В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения АД у больных с АГ также удавалось лишь при использовании у большинства из них комбинации двух и более препаратов. Так, в исследовании SHEP число таких больных составило 45%, MAPHY - 48,5%, ALLHAT - 62%, STOP - Hypertension - 66%, INVEST-80%, LIFE-

92%. Необходимость назначения нескольких препаратов для достижения целевого АД доказывает и «рутинная» клиническая практика [5].

Согласно рекомендациям ВНОК, комбинированную терапию уже на старте лечения, минуя стадию монотерапии, следует назначать больным с уровнем АД более 160/100 мм рт.ст., при наличии СД, протеинурии, ХПН, поражения органов-мишеней.

Неоспоримыми преимуществами комбинированной терапии являются: -разные препараты воздействуют на различные механизмы повышения АД; -происходит торможение контррегуляторных механизмов, которые запускаются практически всегда на начальных этапах назначения антигипертензивных препаратов и приводят к уменьшению их эффективности; -уменьшение частоты побочных эффектов. Это связано с тем, что при комбинированной терапии применяют более низкие дозы препаратов, входящих в состав комбинации, а чем ниже дозы, тем меньше побочных эффектов.

Увеличение количества пациентов, которые «ответят» на лечение, т.е. у которых назначение препарата приведет к желаемому снижению АД. Наиболее эффективная защита органов-мишеней АГ и, следовательно, более эффективное снижение риска осложнений. Однако следует помнить, что преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного действия и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь рациональным комбинациям. К ним относят сочетания диуретика с бета-блокатором, диуретика с иАПФ или АРА, диуретика с антагонистом кальция (АК), АК с иАПФ или АРА, АК (дигидропиридинового ряда) с БАБ, α - и β -блокатора [6].

Таким образом, рациональная комбинированная антигипертензивная терапия позволяет достичь хорошего антигипертензивного эффекта у максимального количества пациентов.

Каким пациентам, прежде всего, показано назначение комбинированной терапии? Как уже было отмечено выше, прежде всего это пациенты с АГ II - Ш степени (то есть повышением АД, начиная от уровня 160/100 мм.рт.ст. и выше). Частота назначения комбинированной терапии возрастает у больных с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Известно, что добиться целевого уровня систолического АД гораздо труднее, чем диастолического. Так, согласно результатам популяционного исследования NHANES III, достижение целевого уровня диастолического АД зарегистрировано у 73% больных АГ, тогда как систолического - лишь у 34%. Согласно данным исследования РОСА, в основной группе (группа А) монотерапия была эффективна через 52 недели лечения только у 41% пациентов с ИСАГ. В комбинированной терапии нуждается подавляющее большинство больных с СД, поскольку целевые уровни АД у них ниже (менее 130/80 мм.рт.ст.), чем у пациентов без СД (менее 140/90 мм.рт.ст.). Преимущества комбинированной терапии: - простота назначения и процесс титрования дозы, повышающую приверженность пациентов к лечению; - уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированного препарата меньше, чем стоимостью компонентов, выписываемых врачом раздельно; - исключение возможности использования нерациональных комбинаций.

В последний год резко возрос интерес к использованию в клинической практике комбинации ингибиторов АПФ с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Это, безусловно, закономерное явление связано с результатами исследования ASCOT-BPLA, в котором участвовали почти 20 тысяч больных АГ. При этом было выявлено достоверно большее снижение как систоли-

ческого, так и диастолического АД на фоне комбинации «антагонист кальция+ингибитор АПФ».

Так, согласно исследованию ПИФАГОР, частота назначения комбинации «антагонист кальция плюс ингибитор АПФ» составляет лишь 19%, и занимает третье место, уступая комбинации «ингибитор АПФ плюс диуретик (32%)» и « β -блокатор плюс диуретик» (26%).

Преимущества комбинации «ингибитор АПФ плюс дигидропиридиновый антагонист кальция». Как ингибиторы АПФ, так и антагонисты кальция снижают АД, действуя как вазодилататоры. Оба класса этих антигипертензивных средств также обладают и натрийуретическим действием. При этом механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ и антагонистов кальция кардинально различаются. Это определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Назначение лизиноприла (Диротона) в дозе 5 мг в сочетании с 5 мг амлодипина (Нормодипин) позволило сразу же добиться целевых уровней АД у половины больных (52,5%). Оставшимся пациентам была увеличена доза амлодипина до 10 мг: после такой коррекции лечения число больных, имевших целевой уровень АД, составило уже 82.1%. Пациентам, у которых АД по-прежнему оставалось повышенным, была увеличена доза амлодипина (до 20 мг), что позволило зафиксировать целевое АД почти у всех наблюдаемых больных - 94,7%. Оставшимся пациентам к терапии был добавлен третий препарат - диуретик гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг, и количество больных с целевым уровнем АД достигло 100%.

Совместное применение ингибитора АПФ и антагониста кальция обладает также мощным органопротективным действием, в частности ренопротективным. Известно, что и ингибиторы АПФ, и антагонисты кальция обладают ренопротективными свойствами. При этом первые действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, в то время как последние - на афферентные сосуды. Совместное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией.

Следует отметить, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция относятся к «метаболически нейтральным» антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом [7]. Ингибиторы АПФ считаются одним из самых эффективных классов среди антигипертензивных препаратов в плане регресса ГМЛЖ. Так, на фоне лечения лизиноприлом у больных с АГ и ГМЛЖ через год наблюдали снижение индекса массы миокарда левого желудочка до нормальных значений. При этом отмечено уменьшение толщины и задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Как известно, у пациентов с СД наличие АГ обуславливает многократное увеличение риска развития как макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ХСН), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что у больных с АГ и СД именно ингибиторы АПФ по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов обладают дополнительными преимуществами: они в большей степени снижают риск всех осложнений и замедляют развитие ХПН, т.е. обладают нефропротективными свойствами. Назначение ингибиторов АПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению «почечной смерти» (диализ или трансплантация

почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД.

Удобным клиническим маркером определения наличия повышенного риска осложнений, как сердечно-сосудистых, так и почечных, у больных, АГ и особенно, АГ в сочетании с СД является микроальбуминурия. Эффективность ингибиторов АПФ для лечения пациентов с микроальбуминурией обусловлена тем, что ангиотензин II играет ключевую роль в развитии органических поражений при АГ, особенно поражения почек и хронической почечной недостаточности.

Установлено, что лизиноприл снижает микроальбуминурию на 48%. Кроме того, у больных с АГ и СД лизиноприл обладает рядом дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности, снижает уровень гликозилированного гемоглобина, положительно влияет на чувствительность тканей к инсулину [8].

Сейчас в Республике Казахстан появилась первая в нашей стране фиксированная комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и ингибитора АПФ - препарат ЭКВАТОР (фирма «Гедеон Рихтер», Венгрия). Он представляет собой комбинацию 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина. Широкое применение данного препарата в клинической практике позволит лучше контролировать АД у наших пациентов, особенно при наличии у них СД, при более низкой частоте побочных эффектов, что очень важно для повышения приверженности больных АГ к лечению и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Диуретики, оказывая мочегонное и вазодилатирующее действие, способствуют активации РААС, что усиливает эффект ингибиторов АПФ и позволяет существенно увеличить число пациентов, отвечающих на терапию. В то же время применение ингибиторов АПФ позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне приема диуретика. Совместное применение ингибиторов АПФ и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая нагрузку объемом. Ингибиторы АПФ нейтрально влияют на показатели липидного, углеводного, пуринового обмена, что ослабляет неблагоприятное на них влияние диуретиков.

Перспективным подходом для улучшения эффективности и оптимизации фармакоэкономических показателей является использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. Применение фиксированных комбинаций позволяет уменьшить стоимость фармакотерапии, сократить количество принимаемых таблеток и повысить приверженность пациента к лечению. Среди фиксированных комбинаций необходимо отметить препарат, являющийся сочетанием ингибитора АПФ диротона 10, 20 мг и диуретика гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг.

Артериалды гипертензия және бүйрек

Л.Қ. Қаражанова, А. Жуанышева, А. Серменова

Қазіргі таңдағы артериалды гипертензия емін бойынша халықаралық және ұлттық кеңестер мақсатта АҚК деңгейін анықтауды бірдей көзқараста: 130/80-85 мм.сын.б.б. қант диабетінде және бүйрек жағынан минималды бұзылыстар кезінде, ал 175/75 мм. сын.б.б. төмен бүйректің ауыр зақымдалуында және >1 г/т.эу протеинурияға тән. Бүйрек АГ еміндегі жаңа заманның көзқарастары комбинерленген антигипертензиялық дәрілерді қолдануда талап етіледі, емді II-III дейгейдегі АГ наукастарына, қант диабеті, протеинурияда, созылмалы бүйрек жетіспеушілігі, нысана мүшелерінің зақымдалуында осы терапиядан бастауды кеңестейді.

Arterial hypertension and kidneys

L.K. Karazhanova, A. Guanisheva, A. Sermenova

Now a day's present international and national recommendations about treatment of an arterial hypertension are absolutely unanimous in definition of level target the BP: low than 130/80-85 mm Hg at diabetes mellitus and the minimal disorders of kidneys function and low than 125/75 mm Hg at more severe affection of kidneys function and proteinuria > 1 g/day. Modern approaches to treatment of renal arterial hypertension considerably expand indications to combined antihypertensive therapy, it is recommended to begin treatment from it, passing a stage of monotherapy, patients with II-III degree of AH, in the presence of diabetes mellitus, proteinuria, ChRF, affection of target organs.

У больных артериальной гипертензией комбинированный препарат Ко-Диротон уменьшает неомогенность процессов реполяризации и улучшает вегетативную регуляцию деятельности сердца, способствуя стабильности электрофизиологических свойств миокарда. Комбинированный препарат Ко-Диротон – эффективный антигипертензивный препарат, обеспечивающий выраженный кардиопротективный эффект и хорошую переносимость.

Применение комбинированного препарата Ко-Диротон позволяет повысить приверженность пациентов к лечению и снизить расходы, связанные с фармакотерапией [9].

Таким образом, современные подходы к лечению почечной АГ значительно расширяют показания к комбинированной антигипертензивной терапии. С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, больных со II-III степенью АГ, при наличии сахарного диабета, протеинурии, ХПН, поражений органов-мишеней. При этом все преимущества имеют рациональные комбинации, особенно фиксированные, антигипертензивных средств, в том числе комбинация «ингибитор АПФ плюс дигидропиридиновый антагонист кальция длительного действия». ИАПФ+диуретики, БРА+диуретики.

Литература

1. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: revalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001; 21 146-56
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 5 suppl. 1: S1-290
3. Susic D. Renal protective potential of antihypertensive drugs. Expert Opin Invest Drugs 2000; 9: 2593-600
4. Joles JA, Koomans HA. Causes and consequences of increased sympathetic activity in renal disease. Hypertension 2004; 43: 699-706
5. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, et al. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1999; 340: 1321-8
6. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004; 61: 238-46
7. Wenzel R. Renal Protection in Hypertensive Patients: Selection of Antihypertensive Therapy Drugs 2005; 65 Suppl. 2: 29-39
8. Mogensen CE, et al. The PRIMIER study. Hypertension. 2003;41:1063-1071.
9. Hayakawa H, Coffee K, Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effects of antihypertensive therapy. Circulation. 1997;96:2407-2413.