

Лікування артеріальної гіпертензії при ураженні нирок: роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту

Ю.М. Сіренко

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, ураження нирок, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту

Вступ

На початку XIX століття англійський лікар R. Bright описав взаємозв'язок захворювань нирок з розвитком серцево-судинних ускладнень та смертністю у таких пацієнтів. Цей момент можна вважати відправним у дослідженні ролі ураження нирок при артеріальній гіпертензії (АГ). У 30–50-ті роки XX ст. колективи дослідників під керівництвом Н. Goldblatt, F. Gross та інші розпочали дослідження біохімії ренін-ангіотензинової системи (РАС) [3, 63]. Це сприяло накопиченню даних про нормальну та патологічну фізіологію серцево-судинної системи, патогенез АГ та її ускладнень. Одержані за останнє десятиріччя факти дозволили кардинально змінити наші уявлення про ці процеси, а також розробити принципово нові класи ефективних лікарських засобів.

РАС забезпечує в організмі регуляцію кровообігу, водно-сольового обміну, бере участь у процесах диференціації тканин, запалення, регенерації, розвитку гіпертрофії, склерозу [22, 23]. У загальних рисах функціонування РАС здійснюється у такий спосіб: секреція нирками ензиму реніну у кров є першим етапом у каскаді реакцій, які приводять до продукції вазоконстрикторного пептиду – ангіотензину II (А II). Крім того, ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) бере участь у активації А II у тканинах усього організму, зокрема у нирках, міокарді, судинах, мозку та інших, задіяних у сфері регуляції. Циркулююча РАС відповідає за швидкі та короточасні ефекти (наприклад – компенсаторні реакції під час виникнення кровотечі, гострої серцевої недостатності або гіпертензивного кризу), тоді як тканнна РАС – тривалі ефекти на рівні органів (структурно-функціональні зміни судин і серця при АГ, хронічній серцевій недостатності та ін.) [3, 22, 23]. Нирки відіграють провідну роль у регуляції артеріального тиску (АТ), яка реалізується шляхом впливу А II на кровообіг у нирці та функції каналців. Причому вплив А II однаковий, як при есенціальній, так і

вторинних (симптоматичних) АГ [52, 63]. А II відіграє провідну роль у прогресуванні хронічних ниркових захворювань, затримці натрію при АГ та серцевій недостатності, вивільненні альдостерону.

Метою цього огляду є оцінка на теперішньому рівні знань патогенетичних можливостей застосування інгібіторів АПФ у хворих на АГ та ураження нирок.

1. Значення патології нирок для кардіологічної практики

За останні десятиліття у світі спостерігається значне збільшення кількості ниркових захворювань у кінцевій стадії (*end-stage renal disease*), які через несприятливий прогноз та високу вартість лікування є значною проблемою для системи охорони здоров'я. За останні 10 років кількість таких хворих у США та Західній Європі подвоїлася. У США в 1998 р. було 326 000 таких хворих, а в 2000 – уже 372 000 [42]. Найбільш частими причинами виникнення таких станів у сучасному світі є АГ та цукровий діабет. Підвищений АТ є як причиною, так і наслідком хронічних захворювань нирок (ХЗН). Ренопаренхіматозна АГ є другою за частотою причиною хронічного підвищення АТ після есенціальної. Поширеність АГ серед хворих на ХЗН становить близько 50 %. Близько 20–25 % хворих на ниркову недостатність становлять пацієнти з так званим гіпертензивним нефросклерозом (у нашій країні більш поширеним є термін «первинно зморщена нирка»). Поява АГ у хворих на ранніх стадіях ХЗН асоціюється з швидким подальшим прогресуванням ураження нирок та розвитком ниркової недостатності. Більше того, серцево-судинні ускладнення у хворих на ХЗН є більш частими, ніж розвиток ниркової недостатності. Таким чином, експерти Американської національної ниркової фундації рекомендують розглядати ХЗН, як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [4, 17, 41, 42]. Слід підкреслити, що АГ та серцево-судинні усклад-

Таблиця 1

Ниркові ефекти ренін-ангіотензинової системи

<ul style="list-style-type: none"> – Регуляція ренального кровообігу – Регуляція швидкості гломерулярної фільтрації: <ul style="list-style-type: none"> а) вазоконстрикція аферентної та еферентної артеріоли б) скорочення мезангіуму в) зміна коефіцієнту проникливості фільтруючої мембрани – Канальцева реабсорбція натрію – Вплив на концентраційний механізм – Модуляція ренальної симпатичної активності – Медіація запалення – Вплив на гіпертрофію та гіперплазію – Взаємодія з нирковими простагландинами

нення у хворих на ХЗН піддаються лікуванню і, отже їм можна запобігти. Тісний зв'язок АГ, ХЗН та серцево-судинних захворювань зумовлює актуальність цієї проблеми для кардіологів.

2. Вплив ренін-ангіотензинової системи на нирки в нормі та при патології

Відомі ефекти РАС на нирки наведені в табл. 1. У фізіологічних умовах у нирках при зменшенні перфузійного тиску постійний рівень гломерулярної фільтрації підтримується шляхом підвищення тону еферентних артеріол та збільшенням ниркового судинного опору. Крім того, А II також регулює тонус мезангіальних клітин і кількість гломерулярних капілярів, які беруть участь у процесі фільтрації (площу фільтрації). В разі виникнення гіповолемічних ситуацій під впливом А II зменшується ниркова екскреція натрію через регуляцію клубочкового кровообігу, процесів фільтрації та реабсорбції [23].

З огляду на провідну роль нирок у розвитку та підтримці АГ потребують обговорення ренальні ефекти А II, які викликають зміни у водно-сольовому гомеостазі та регуляції АТ. Затримка натрію реалізується через кілька механізмів: ренальну вазоконстрикцію, прямий вплив А II на стан канальців та збільшення секреції альдостерону [22]. На моделі АГ у щурів з одностороннім накладенням кліпси на ниркову артерію (модель Goldblatt) показано, що підвищений рівень А II впливає на обидві нирки, і в неоперованій нирці порушується екскреція натрію у стані нормотензії і зменшується натрійуретична відповідь на підвищення тиску [22, 23]. У щурів зі спонтанною АГ також показано, що вплив А II на нирки в першу чергу призводить до порушення їх екскреторної функції, причому цей факт пов'язують з генетично зумовленим збільшенням чутливості до А II на рівні його рецепторів.

Участь А II у розвитку та підтримці підвищеного рівня АТ показана і у клінічних умовах у пацієнтів з есенціальною АГ. У цьому контексті ре-

нальна вазоконстрикція, яку спостерігають у хворих з есенціальною АГ, у частини з них може бути пов'язана з неадекватною відповіддю нирки на підвищений рівень А II в органі [22, 23]. У літературі підкреслюється зв'язок між змінами ренальної гемодинаміки та їх впливом на регуляцію натрієвого гомеостазу нирками з розвитком АГ та збереженням стійко підвищеного АТ [40, 54]. Таким чином, А II сприяє реалізації патологічного процесу у нирках, що полегшує розвиток АГ. Крім вазоконстрикторної дії, А II як стимулятор клітинного росту, в тому числі для клітин гладких м'язів, відіграє ключову роль у розвитку гломерулосклерозу, викликаючи гіпертрофію мезангіальних клітин [6, 31, 35].

При ХЗН активація РАС є одним з провідних компонентів патогенезу захворювання. При цьому, у значної частини хворих на ХЗН рівень активності реніну плазми є у нормі або дещо знижений, у той час як активність РАС у тканинах, у тому числі у нирках, підвищується у кілька разів [49]. У численних дослідженнях однозначно доведено роль РАС, особливо її локальної експресії у нирках, у прогресуванні хронічної ниркової недостатності [22, 49, 63]. Різні гемодинамічні та негемодинамічні ефекти РАС, у тому числі підвищення системного та інтрагломерулярного тиску, активація росту ниркових тканин, підвищення реабсорбції натрію, створення умов для протеїнурії (збільшення мезангіальної проникливості для макромолекул) можна вважати відповідальними за прогресування ниркової недостатності [55, 63]. Активація РАС у нирках відбувається переважно в ділянках, які оточують уже сформовану рубцеву тканину [49]. Таким чином, при ХЗН спостерігають локальну активацію РАС, яка в свою чергу призводить до збільшення ступеня ушкодження нирки: хибне коло замикається.

3. Ефективність застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у хворих на артеріальну гіпертензію з ураженням нирок

Ефективна антигіпертензивна терапія забезпечує захист органів-мішеней і, таким чином, сприяє зменшенню ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті. Однак до теперішнього часу більшість експертів дуже песимістично оцінюють значення традиційної антигіпертензивної терапії (діуретики та β -адреноблокатори) для запобігання розвитку гіпертензивного нефросклерозу [2, 4, 17, 41]. Як уже зазначалося, локальна активація РАС відіграє ключову роль у виникненні, становленні та прогресуванні ураження нирок у хворих на АГ. Існують вагомі теоретичні аргументи на користь застосування інгібіторів АПФ для запобігання прогресуванню ураження нирок у хво-

рих на АГ. Основні теоретичні механізми впливу інгібіторів АПФ на процес прогресування ураження нирок наведено у табл. 2 [22, 23, 35, 55, 63].

На думку експертів, дуже важливим ефектом інгібіторів АПФ, який відіграє ключову роль у забезпеченні нефропротекції, є їх вплив на стан внутрішньониркової гемодинаміки. Схематично такий вплив наведено на рис. 1. Зліва на рисунку зображено типові зміни гемодинаміки у хворих на АГ, коли високий АТ передається на клубочкові артеріоли та виникає стабільна внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка призводить до гіперфільтрації та «продавлювання» білка через мембрану під дією високого гідростатичного тиску. Справа наведено зміни внутрішньониркової гемодинаміки під впливом інгібіторів АПФ. Як і всі антигіпертензивні агенти, інгібітори АПФ викликають дилатацію привідної артерії, але, на відміну від інших класів препаратів, спричиняють розширення відвідної артерії, що значно зменшує тиск крові всередині клубочка. Зниження гідростатичного тиску у клубочках забезпечує значне зменшення гіперфільтрації та зменшення або припинення протеїнурії [20, 21, 54]. Аналогічний ефект також виявлено у блокаторів рецепторів А II [57].

Початкові дослідження продемонстрували, що блокування РАС у щурів з експериментальною нирковою недостатністю сповільнює прогресування захворювання [7, 52]. У дослідженні E. Ritz та співавторів показано, що у лікованих хворих на

Таблиця 2

Механізми впливу інгібіторів АПФ на прогресування нефросклерозу

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Зниження АТ - Зміни внутрішньониркової гемодинаміки - Блокада факторів росту та запалення - Зменшення проникності клубочкової мембрани та транспорту білків - <u>Покращання функції ендотелію</u> |
|---|

есенціальну АГ (за винятком пацієнтів, яким проводиться терапія інгібіторами АПФ) рівень альбумінурії достовірно вищий, ніж у загальній популяції [45]. Отже, альбумінурія при есенціальній АГ може виступати маркером тяжкої ішемії нирки, ендотеліальної дисфункції, а також значної активації РАС [18, 46]. Більше того, на сьогоднішній день альбумінурію розглядають як незалежний фактор ризику виникнення серцево-судинних ускладнень та смерті [2, 4, 48]. Таким чином, якщо альбумінурія є маркером цих процесів, то зниження її під впливом антигіпертензивної терапії може свідчити про припинення або уповільнення ураження нирок та зниження серцево-судинних захворювань [4, 18, 21, 48].

Нирки мають значну кількість рецепторів А II, які розподілені в ниркових судинах, гломерулах, проксимальних та дистальних канальцях, а також у клітинах медулярного інтерстицію. Як уже згадувалося, гіпертрофія мезангіальних клітин має принципове значення у розвитку гломерулосклерозу. В

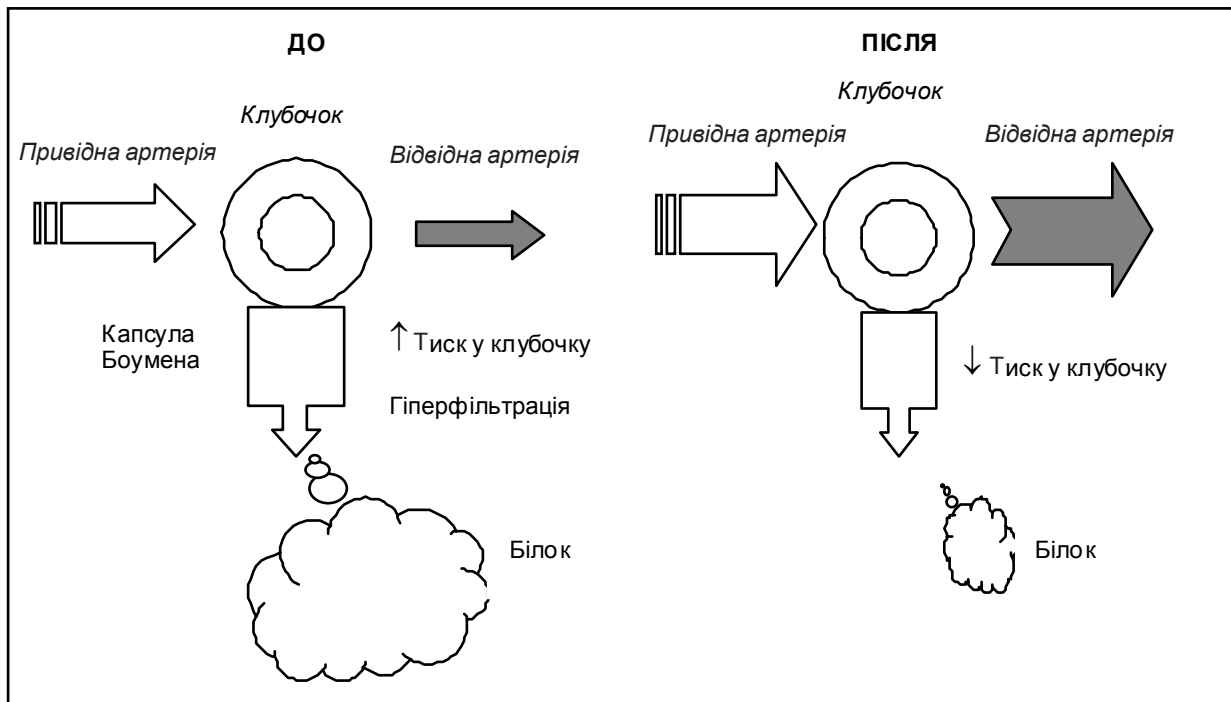


Рис. 1. Схема впливу інгібіторів АПФ на внутрішньониркову гемодинаміку.

експерименті доведено, що додавання А II до культури мезангіальних клітин уже через 48 годин призводило до їх значної гіпертрофії, а при застосуванні інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів А II такий вплив не спостерігався [6, 23, 49, 55]. Таким чином, локальна блокада РАС може сприяти уповільненню процесу гломерулосклерозу.

Інгібітори АПФ почали застосовувати при ураженні нирок у 80-ті роки минулого століття групи Н.Н. Parving та S. Bjork, які досліджували ефективність каптоприлу у пацієнтів з інсулінзалежним цукровим діабетом. У результаті досліджень встановлено, що під впливом каптоприлу порівняно з плацебо достовірно зменшувалася альбумінурія та уповільнювалося прогресування ураження нирок [44]. У роботах групи S. Bjork було показано, що застосування каптоприлу порівняно зі звичайною антигіпертензивною терапією (β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, гідралазин) у хворих на діабетичну нефропатію не тільки не погіршувало контроль АТ, а при прийомі протягом 2 років запобігало погіршенню функції нирок, за однакового зниження рівня АТ [13]. В іншому дослідженні було доведено позитивний ефект еналаприлу, порівняно з β -адреноблокаторами, у хворих на цукровий діабет I типу з ознаками нефропатії та ниркової дисфункції. Особливо відзначено, що ці ефекти не залежали від впливу препарату на рівень АТ [12]. Попередні результати було підтверджено у більш масштабних багатоцентрових подвійних сліпих дослідженнях як у США [26, 36], так і у Європі [7, 27, 39, 60]. Було доведено, що під впливом інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет I типу сповільнювався розвиток ниркової недостатності, покращувалася симптоматика і, що найважливіше, збільшувалася тривалість життя, хоча ці ефекти не залежали від впливу на рівень АТ. Таким чином, на сьогоднішній день застосування інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет I типу навіть без підвищення АТ є загальноприйнятим стандартом [4, 41, 42, 53].

Успіхи, досягнуті при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих на цукровий діабет I типу спонукали до більш широкого вивчення їх ефективності при діабеті II типу. Числені дослідження показали, що застосування інгібіторів АПФ у хворих на АГ та цукровий діабет II типу порівняно з плацебо приводило до значного зниження мікро- та макроальбумінурії [14, 41, 53, 59]. У багатьох дослідженнях, які порівнювали ефективність інгібіторів АПФ з препаратами інших класів першого ряду (діуретиками, β -адреноблокаторами та антагоністами кальцію) доведено достовірно більш значне зниження екскреції білка з сечею [41, 53]. Ефективне зниження макро- та мікроальбумінурії при АГ та

цукровому діабеті II типу дозволило зробити висновки про прямі нефропротекторні властивості інгібіторів АПФ у такого контингенту хворих.

Ранні доклінічні дослідження також показали ефективність блокаторів рецепторів А II у профілактиці розвитку діабетичної нефропатії [52]. Результати новітніх багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень (RENAAL та IDNT) настільки переконливо довели ефективність цього нового класу ліків у хворих на АГ та діабет II типу, що Американська адміністрація з продуктів харчування та ліків затвердила антагоністи рецепторів А II як препарати вибору для лікування таких пацієнтів [15, 47]. На сьогоднішньому етапі інтенсивно вивчається ефективність одночасного призначення інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів А II у хворих на АГ з діабетичною нефропатією [57].

Оскільки у хворих на цукровий діабет II типу, особливо при поєднанні з АГ, основною причиною несприятливих наслідків є розвиток серцево-судинних ускладнень, то слід розглянути результати клінічних досліджень, у яких порівнювалася ефективність застосування інгібіторів АПФ та інших класів антигіпертензивних засобів. Найбільший інтерес викликає порівняння з антагоністами кальцію, у яких було виявлено певні нефропротекторні властивості.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні визначали ефективність еналаприлу та нісолдипіну (ABCD) [19]. Ефективність контролю АТ в обох групах була однаковою. Достовірно не відрізнявся рівень глюкози та ліпідів крові. Частота виникнення фатального та нефатального інфаркту міокарда була достовірно вищою при застосуванні нісолдипіну: 25 – у групі нісолдипіну і 5 – у групі еналаприлу ($P=0,001$). Результати цього дослідження, а також дослідження FACET [58] довели достовірні переваги інгібіторів АПФ порівняно з дигідропіридинними антагоністами кальцію при лікуванні хворих на АГ та цукровий діабет, а також порушили питання про доцільність застосування антагоністів кальцію як препаратів першого ряду у таких хворих.

Найбільший вплив на практику застосування інгібіторів АПФ у хворих на АГ та цукровий діабет мали результати дослідження HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) та його відгалуження MICRO-HOPE [16, 28]. Дослідження включало 3577 хворих на діабет II типу. Застосування раміприлу протягом 4,5 року приводило до достовірного зниження на 25 % частоти розвитку інфаркту міокарда, інсульту або серцево-судинної смерті. Позитивний ефект препарату не залежав від його впливу на рівень АТ. У дослідженні MICRO-HOPE доведено, що застосування раміприлу до-

стовірно зменшувало (на 24 %) ризик розвитку мікроальбумінурії. Терапія інгібітором АПФ була ефективною і в підгрупі хворих з початковою стадією ниркової дисфункції [28].

Інтенсивне дослідження ефективності застосування інгібіторів АПФ при недіабетичному ураженні нирок почалося у 90-ті роки минулого століття з публікації роботи T. Hannedouche та співавторів [24]. У групі, що включала 100 хворих з хронічною нирковою недостатністю недіабетичного генезу, було показано, що еналаприл достовірно ефективніше, ніж β -адреноблокатори, уповільнював розвиток термінальної стадії ниркової недостатності та запобігав смерті, незважаючи на однаковий рівень зниження АТ.

Антипротеїнуричний ефект різних інгібіторів АПФ було переконливо доведено у хворих з ураженням нирок недіабетичного генезу та синдромом АГ, як порівняно з плацебо, так і з іншим активним лікуванням [8, 37]. Крім того, показано, що застосування саме інгібіторів АПФ, а не інших антигіпертензивних препаратів першого ряду достовірно уповільнює прогресування ниркової дисфункції, виникнення пізніх стадій ниркової недостатності та зменшує смертність. Так само, як і у хворих на цукровий діабет, ці ефекти інгібіторів АПФ не залежали від їх антигіпертензивної дії.

У дослідженні S. Bianchi та співавторів у хворих на есенціальну АГ показано достовірну різницю в рівні альбумінурії при лікуванні еналаприлом та нітредипіном навіть на фоні курсу лікування протягом 4 тижнів [10]. Ці дані були підтверджені проспективним 2-річним спостереженням за такими хворими [11], а також у дослідженнях при застосуванні інших інгібіторів АПФ [37, 38, 43, 48].

Викликали інтерес результати дослідження AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), в якому порівнювали ефект лікування АГ різними класами антигіпертензивних препаратів у афро-американській популяції [62]. У цій етнічній групі перебіг АГ частіше супроводжується розвитком гіпертензивного нефросклерозу та ниркової недостатності. Дослідження включало 1094 хворих на АГ віком 18–70 років з рівнем клубочкової фільтрації 20–65 мл/хв/1,73 м². Строк спостереження – 3–6,5 року. Пацієнтів розділили на три групи: лікування метопрололом, раміприлом та амлодипіном. Кінцевими точками дослідження вважали зниження рівня клубочкової фільтрації, розвиток кінцевої стадії ниркової недостатності та смерть. Достовірної різниці у швидкості зниження рівня клубочкової фільтрації між групами, що порівнювалися, не виявлено. Застосування інгібітора АПФ зменшувало ризик розвитку указаних

кінцевих точок на 22 % порівняно з метопрололом (P=0,04) та на 38 % – порівняно з амлодипіном (P=0,04). Достовірної різниці між групами хворих, які отримували метопролол та амлодипін не було. Отже, застосування інгібіторів АПФ у афро-американців, хворих на АГ з високим ризиком розвитку ниркових ускладнень, було більш ефективним для запобігання виникненню цих ускладнень, ніж терапія β -адреноблокаторами або дигідропіридиновими антагоністами кальцію.

Таким чином, у багатьох дослідженнях було доведено позитивний вплив інгібіторів АПФ порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами на прогресування ураження нирок та виживання пацієнтів з АГ та ХЗН, причому дослідники підкреслюють, що покращання виживання не пов'язане з впливом на рівень АТ.

4. Ефективність периндоприлу у хворих на артеріальну гіпертензію з ураженням нирок

Периндоприл – інгібітор АПФ з вираженою тканинною дією, яка, на думку експертів, може значно посилювати його органопротекторні властивості, у тому числі і для нирок [14, 30, 33, 43].

Антипротеїнуричний ефект периндоприлу було показано у хворих на гломерулонефрит та фокальний гломерулосклероз [43]. У подвійному сліпому дослідженні у пацієнтів з доведеним за даними біопсії первинним ураженням нирок та високим рівнем добової протеїнурії, які були рефрактерні до терапії глюкокортикоїдами, порівнювали ефективність периндоприлу та плацебо протягом 18–24 місяців. Застосування периндоприлу достовірно зменшувало протеїнурію та збільшувало вміст альбуміну у сироватці крові. Ці позитивні ефекти спостерігали протягом двох років спостереження незалежно від віку, початкового рівня АТ, функції нирок та рівня споживання натрію. Нефропротекторні властивості периндоприлу також було підтверджено при дослідженні у хворих на цукровий діабет: спостерігали уповільнення прогресування гломерулосклерозу та тубуло-інтерстиціального пошкодження [14].

Як уже згадувалося, наявність протеїнурії в сучасній кардіології розглядають як незалежний фактор високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та смерті. Особливо це стосується хворих на АГ та цукровий діабет. Ефективність периндоприлу досліджено у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та діабетичною гломерулопатією, підтвердженою за даними біопсії при збереженій функції нирок [14]. Застосування периндоприлу достовірно уповільнювало прогресування ураження нирок та знижувало рівень протеїнурії. Подібні результати отримані також у хворих з цукровим діа-

бетом I типу та нормальним рівнем АТ, у яких застосування периндоприлу сповільнювало прогресування діабетичної нефропатії та зменшувало екскрецію альбуміну до нормального рівня [30, 33].

Ефективність лікування периндоприлом порівнянно з нітрендипіном або атенололом досліджена у 150 хворих на АГ з кінцевою стадією захворювань нирок [29]. Застосування периндоприлу, на відміну від групи порівняння, достовірно знижувало показники загальної та серцево-судинної смертності. Значне зниження смертності під впливом периндоприлу також спостерігали при його застосуванні у специфічного контингенту хворих – серед австралійських аборигенів, у яких частота розвитку ниркової недостатності та серцево-судинної смертності значно вищі, ніж у загальній популяції [29]. В цю програму було включено 258 пацієнтів, за 118 з них спостерігали протягом 2 років. Лікування периндоприлом достовірно знижувало АТ, також спостерігалася стабілізація співвідношення альбумін/креатинін та рівня гломерулярної фільтрації. Застосування периндоприлу дозволило зменшити ризик розвитку ниркової недостатності та виникнення смерті на 53 % ($P=0,013$).

5. Стратегія антигіпертензивної терапії для запобігання прогресуванню ураження нирок

Аналіз даних багатоцентрових досліджень, проведених за останні роки, показує, що для запобігання прогресуванню ураження нирок у хворих на АГ необхідно забезпечити жорсткий контроль АТ, а також коригувати інші фактори ризику (гіперглікемію, дисліпідемію тощо) [2, 4, 17]. Останні рекомендації ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензії визначають як цільовий рівень АТ – 130/85 мм рт. ст., а при виявленні протеїнурії більше 1 г на добу – нижче – 125/75 мм рт. ст. [4]. Першим дослідженням, в якому було показано переваги більш низького рівня цільового АТ, було дослідження HOT [25]. Аналіз підгрупи хворих на цукровий діабет II типу переконливо довів, що при досягненні більш низького рівня АТ кількість серцево-судинних ускладнень була найменшою. В дослідженні UKPDS також продемонстровано переваги більш інтенсивного контролю АТ у хворих на цукровий діабет: на фоні зниження АТ на 10/5 мм рт. ст. спостерігали зменшення інсультів – на 44 %, судинних ускладнень діабету – на 24 % і зниження загальної смертності на 32 % [59]. Ретроспективний аналіз даних досліджень MDRD та MRFIT показав, що для максимального збереження функції нирок, а також зменшення кількості серцево-судинних захворювань та зниження смертності необхідно досягти рівня АТ нижче 130/80 мм рт. ст., особливо у хворих з протеїнурією більше 1 г на добу [32, 34].

Таким чином, у результаті досліджень було встановлено, що ризик прогресування ураження нирок і виникнення серцево-судинних ускладнень менший при рівні АТ нижче 127/83 мм рт. ст., а зниження АТ до 125/75 мм рт. ст. сповільнює розвиток ниркової недостатності у хворих з протеїнурією [17].

Усі класи антигіпертензивних препаратів, знижуючи АТ, зменшують ступінь ураження нирок. Однак, як уже зазначалося, у прямих порівняльних дослідженнях антигіпертензивних препаратів різних класів було показано, що застосування інгібіторів АПФ більшою мірою, ніж застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, антагоністів кальцію, зменшує макро- та мікроальбумінурію, уповільнює прогресування ниркової дисфункції та покращує виживання хворих на АГ з ураженням нирок. За останні роки аналогічні дані отримано для блокаторів рецепторів А II. Наявність таких переконливих доказів дозволила визначити інгібітори АПФ та блокатори рецепторів А II як препарати вибору для хворих на АГ з ураженням нирок.

У деяких підручниках та оглядах з лікування синдрому АГ або серцевої недостатності містяться рекомендації щодо наявності протипоказань для призначення інгібіторів АПФ у хворих з порушеною функцією нирок [1, 3, 9, 61]. Автори пояснюють такі рекомендації можливим погіршенням функції нирок при застосуванні цього класу ліків. Слід підкреслити, що жодна з фармацевтичних компаній, що займається розробкою та виготовленням інгібіторів АПФ на світовому ринку, не включає такі протипоказання до інструкцій з використання цих препаратів. Дослідження останніх років повністю підтвердили доцільність і необхідність призначення інгібіторів АПФ при захворюваннях нирок.

У 2001 р. Американська асоціація серця затвердила та оприлюднила принципи застосування інгібіторів АПФ у хворих з ураженням нирок (табл. 3) [56].

Особливо слід підкреслити, що при призначенні антигіпертензивної терапії і зниженні АТ протягом перших 2–3 місяців може спостерігатися транзиторне зниження гломерулярної фільтрації і незначне підвищення рівня креатиніну. У таких випадках необхідно ретельно моніторувати ці показники, не відмінюючи лікування. У більшості хворих через деякий час функціональний стан нирок покращується. У пацієнтів з прогресуючим погіршенням функції нирок на фоні антигіпертензивної терапії, особливо при застосуванні інгібіторів АПФ і блокаторів ангіотензинових рецепторів, слід підозрювати стеноз ниркової артерії.

При виникненні ниркової недостатності перевагу слід віддавати препаратам, які виводяться

Таблиця 3

Принципи терапії інгібіторами АПФ: ниркові аспекти (рекомендації, затверджені Американською асоціацією серця у липні 2001 р.)

- Інгібітори АПФ покращують нирковий кровообіг та стабілізують рівень гломерулярної фільтрації у більшості пацієнтів, у тому числі із серцевою недостатністю.
- Терапія інгібіторами АПФ показана хворим з діабетичною та недіабетичною нефропатією з екскрецією протеїну понад 1 г на день.
- На початку застосування інгібіторів АПФ може спостерігатися підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові, особливо у хворих із серцевою недостатністю. Зазвичай таке підвищення відзначають зразу ж після призначення менш ніж у 10–20 % пацієнтів, і, як правило, вміст креатиніну не збільшується та розглядається як наслідок змін ниркової гемодинаміки під впливом інгібіторів АПФ. Рівень креатиніну у більшості випадків швидко стабілізується, а потім знижується.
- Хоча не існує такого рівня креатиніну, при якому терапія інгібіторами АПФ протипоказана, його частіше спостерігають при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з уже існуючою хронічною нирковою недостатністю.
- Розвиток гострої ниркової недостатності повинен спонукати лікаря до виявлення системної гіптензії (середній АТ менше 65 мм рт. ст.), дефіциту об'єму екстрацелюлярної рідини або нефротоксичної дії ліків. Це потрібно для виявлення необхідності корекції або припинення дії цих факторів. Особливу увагу слід приділяти клінічній ситуації при двосторонніх стенозах ниркових артерій високого ступеня або стенозі артерії єдиної нирки.
- Терапію інгібіторами АПФ можна тимчасово призупинити на період поки фактори, що сприяють розвитку гострої ниркової недостатності, будуть скориговані. В таких клінічних ситуаціях блокатори рецепторів ангіотензину не можуть бути повноцінною заміною. У міру того як після корекції згаданих факторів зникають симптоми гострої ниркової недостатності, можна відновити терапію інгібіторами АПФ.
- Гіперкаліємія є потенційним ускладненням лікування інгібіторами АПФ, особливо у хворих на діабет та хронічну ниркову недостатність. Рекомендується монітування вмісту калію у сироватці крові, відповідне зменшення дієтичного споживання калію, а також уникнення призначення агентів, які можуть провокувати появу гіперкаліємії (наприклад – калійзберігаючих діуретиків).

не нирками або для яких екскреція з нирками мінімальна. Дозу усіх ліків необхідно зменшити. Препарати, що блокують активність РАС, слід призначати під контролем рівня калію у сироватці. При рівні креатиніну понад 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) тіазидові діуретики будуть неефективними, а калійзберігаючі діуретики – протипоказані [2, 4].

Висновки

Серед значної кількості медіаторів прогресування ураження нирок А II відіграє ключову роль, на початку захворювання, в процесі становлення на етапі ниркової недостатності. Таким чином, блокада РАС є однією з цілей терапії. В численних клінічних дослідженнях доведено, що застосування інгібіторів АПФ сповільнює прогресування ураження нирок, а також зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ та діабетичні і недіабетичні нефропатії. Зрозуміло, що не завжди застосування монотерапії інгібіторами АПФ дозволяє досягти цільового значення АТ. Ефективність призначення інших антигіпертензивних препаратів, які дозволяють контролювати АТ та уповільнювати прогресування нефросклерозу, вивчається. З огляду на існуючі докази, інгібітори АПФ повинні бути обов'язковим компонентом програми лікування таких хворих, незалежно від впливу цих препаратів на рівень АТ.

Таким чином, нині існують переконливі докази клінічної ефективності інгібіторів АПФ у

пацієнтів з АГ і захворюваннями нирок і немає науково обґрунтованих даних для обмеження їх застосування у таких випадках.

Література

1. Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. – К.: Здоров'я, 1994. – 623 с.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2001. – 54 с.
3. Сіренко Ю.М. Ангіотензинова система та нирки: погляд крізь призму артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 1997. – № 1. – С. 15-20.
4. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 11. – P. 905-916.
5. Agrawal B., Berger A., Wolf K., Luft F.C. Microalbuminuria screening by reagent strips predicts cardiovascular risk in hypertension // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 223-228.
6. Anderson P., Do Yu.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – № 1. – P. 29-35.
7. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantages of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 77. – P. 1993-2000.
8. Apperloo A.J., De Zeew D., De Jong P.E. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease // Kidney Int. – 1994. – Vol. 45 (Suppl. 45). – P. 174-178.
9. Bart B.A. Concern for azotemia with converting enzyme inhibitors: public health implications and clinical relevance // Amer. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 801-803.
10. Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G., Campese V.M. Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker // Amer. J. Hypertension. – 1991. – Vol. 4. – P. 291-296.
11. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Long-term effects of a converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on urinary albumin excretion in patients with essential hypertension // Amer. J. Hypertension. – 1993. – Vol. 6. – P. 108-113.

12. Bjork S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effects of enalapril in diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1992. – Vol. 304. – P. 339-343.
13. Bjork S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 293. – P. 471-474.
14. Cordonnier D.J., Pinal N., Barro C. et al. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomeruloclerosis. The Diabiopsies group // *J. Amer. Soc. Nephrology.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1253-1263.
15. de Zeeuw D., Cooper M.E., Keane W.F., Parving H.H., Shahinfar S. for RENAAL Investigators. Results of losartan organ protection study. 11th European meeting on hypertension. Abstracts // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 16.
16. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
17. Epstein M., Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease? // *Current Hypertension Reports.* – 2001. – Vol. 3. – P. 422-428.
18. Erley C.M., Holzer M., Kramer V.K., Rislis T. Renal hemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1992. – Vol. 7. – P. 216-220.
19. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 645-652.
20. Fouad-Tarazi F.M. Hemodynamic effects of inhibitors of the renin-angiotensin system // *J. of Hypertension.* – 1994. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 25-29.
21. Gansevoort R.T., De Zeeuw D., De Jong P.E. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renal-angiotensin system? // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45. – P. 861-867.
22. Gavras I., Gavras H. Angiotensin II – Possible adverse effects on arteries, heart, brain and kidney: experimental, clinical and epidemiological evidence // *The Renin-Angiotensin System* / Ed. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London. – Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 40.1-40.11.
23. Hall J.E., Brands M.W. Intrarenal and circulating angiotensin II and renal function // *The Renin-Angiotensin System* / Ed. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London. – Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 26.1-26.43.
24. Hannendouche T., Landois P., Goldfarb B. et al. Randomized controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 309. – P. 833-837.
25. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.
26. Hebert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. The Collaborative Study Group. // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 1688-1693.
27. Heeg J.E., de Jong P.E., van der Hem G.K., de Zeeuw D. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibitors // *Kidney Int.* – 1987. – Vol. 32. – № 1. – P. 78-83.
28. Heinig R.E. What should be the role of ACE inhibitors in the treatment of diabetes? Lessons from HOPE and MICRO-HOPE // *Diabetes Obes. Metab.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 1). – P. 19-25.
29. Hoy W., Baker P., Kelly A. et al. Reducing premature death and renal failure in Australian aboriginals // *Med. J. Austr.* – 2000. – Vol. 172. – P. 473-478.
30. Jerums G., Allen T., Campbell D. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria // *Amer. J. Kidney Disease.* – 2001. – Vol. 37. – P. 890-899.
31. Johnson C.I. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23, № 2. – P. 258-268.
32. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 13-18.
33. Kvetny J., Gregersen G., Pedersen R.S. Randomized placebo-controlled trial of perindopril in normotensive, normoalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus // *Quev. J. Med.* – 2001. – Vol. 94. – P. 89-94.
34. Lazarus J.M., Bourgoingnie J.J., Buckalew V.M. et al. Achievement and safety of low blood pressure goal in chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 641-650.
35. Lever A.F. Slow developing pressor effect of angiotensin II and vascular structure // *J. Hypertension.* – 1993. – Vol. 11 (Suppl. 3). – P. 27-28.
36. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 329. – P. 1456-1462.
37. Ljungman S., Wikstrand J., Hartford M. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment and aging on renal function and albumin excretion in primary hypertension // *Amer. J. Hypertension.* – 1993. – Vol. 6. – P. 554-563.
38. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Angiotensin-converting enzyme benazepril and the progression of chronic renal insufficiency // *New Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 939-945.
39. Mathisen E.R., Hommel E., Giese J., Parving H.-H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria // *Brit. Med. J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 81-87.
40. Mitchel K.D., Braam B., Navar L.G. Hypertensiogenic mechanisms mediated by renal actions of renin-angiotensin system // *Hypertension.* – 1992. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 18-27.
41. Moser M., Basile J., Miller E.R., Ferdinand K.C. Roundtable discussion: hypertension, renal disease and diabetes // *J. Clin. Hypertension.* – 2002. – Vol. 4. – P. 113-119.
42. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. executive summary. – N. Y., 2002. – 94 p.
43. Nosrati S.M., Khwaja S., El-Shahawy M., Massry S.G. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril on proteinuria of primary renal diseases // *Amer. J. Nephrology.* – 1997. – Vol. 17. – P. 511-517.
44. Parving H.H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1988. – Vol. 297. – P. 1086-1091.
45. Ritz E., Flisher D. Clinical relevance of albuminuria in hypertensive patients // *Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 70. – P. 114-119.
46. Ritz E., Flisher D., Klimm H.P. Assessment of cardiovascular risk factors: the role of microalbuminuria. – Excerpta Medica, 1994. – 19 p.
47. Rodby R., Ruilope L., Hunsicker L., Lewis E. for the Collaborative Study Group. Results of the irbesartan type II diabetic nephropathy trial. 11th European meeting on hypertension. Abstracts // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 16.
48. Rodico J.L., Campo C., Ruilope L.M. Microalbuminuria in essential hypertension // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 68 (Suppl.). – P. 51-54.
49. Rosenberg M.E. et al. The paradox of renin-angiotensin system in chronic renal disease // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 45. – P. 403-410.
50. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury // *Amer. J. Kidney. Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1155-1165.
51. Ruggenenti P., Perna A., Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. Ramipril Efficacy in Nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrology.* – 2001. – Vol. 12. – P. 2832-2837.
52. Ruilope L.M. Angiotensin II receptors and the kidney // *Receptors in cardiovascular disease.* – 1994. – Vol. 1, № 3. – P. 1-8.
53. Ruilope L.M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of diabetic nephropathy // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13 (Suppl. 2). – P. 91-93.

54. Ruilope L.M. et al. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 23. – P. 3-9.
55. Schalekamp M., Derkx F. Renal action of angiotensin II in man: normal and abnormal // *The renin-angiotensin system* / Ed. J.I. Robertson, M.G. Nichols. – London. – Gower Medical Publishing, 1993. – Vol. 1. – P. 27.1-27.9.
56. Schoolwerth A.C., Sica D.A., Ballerman B.J., Wilcox C.S. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *AHA Scientific Statement* // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1985-1991.
57. Taal M.W., Brenner B.M. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension*. – 2002. – Vol. 11. – P. 377-381.
58. Tata P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcomes results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Event Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 597-603.
59. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS38 // *Brit. Med. J.* – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
60. Viberti G., Mogensen C.E., Groop L.C., Pauls J.F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria // *J. A. M. A.* – 1994. – Vol. 271. – P. 275-279.
61. Warner N.J., Rush J.E. Safety profiles of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Drugs*. – 1988. – Vol. 35, № 5. – P. 89-97.
62. Wright J.T.Jr., Bakris G., Greene T. et al. African american study of kidney disease and Hypertension study group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // *J. A. M. A.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2421-2431.
63. Zucchelli P., Zuccala A. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: nephrologist's view // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 9. – P. 223-225.

Надійшла 6.12.2002 р.

Treatment of arterial hypertension in renal disease: the place of angiotensin converting enzyme inhibitors

Yu.M. Sirenko

In this tutorial article are considered some aspects of relationship between arterial hypertension (AH) and renal pathology. From the one side the AH is the consequence of renal disease and from other is the important factor of pathogenesis that can be responsible for progressive kidney injury and vice versa. Among several components, that are participating in nephrosclerosis formation the key role belongs to angiotensin II. This is the main explanation of pathogenetic possibilities of angiotensin-renin system blocking agents applying in these patients. This article consist current data about effectiveness of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with AH and diabetic and non-diabetic nephropathy. Special attention is dedicated to use of these agents in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with and without AH. Additional information concerning effects of special agent – perindopril in different types of renal diseases is discussing. In addition, general rules of initiation, maintaining and the goals of ACE inhibitors therapy in these patients are reviewing.