

О.Д.ОСТРОУМОВА, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

Почки – орган-мишень артериальной гипертензии:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Наиболее частая причина терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) во всем мире – диабетическая нефропатия, на ее долю приходится более 25% всех случаев данной патологии. Второй по частоте причиной развития терминальной ХПН в США и в Европе является артериальная гипертензия (АГ). При этом в последние годы частота почечных осложнений сахарного диабета (СД) 2-го типа в США и в странах Европы резко увеличилась. Вероятно, этот факт опосредованно связан с уменьшением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в результате контроля уровня артериального давления (АД) у этой категории пациентов.

Пациенты с СД стали жить дольше и «доживают» до диабетической нефропатии и терминальной ХПН. Частота развития терминальной стадии ХПН вследствие эссенциальной АГ в течение последнего десятилетия также возросла — на 16–26%. При этом СД остается ведущей причиной развития терминальной стадии заболевания почек в США (36%), а АГ приводит к возникновению терминальной почечной недостаточности у 29% пациентов.

Установлено, что клиническим маркером повышенного риска осложнений, в т.ч. почечных, у больных АГ является микроальбуминурия (ВНОК, 2004), СД, и тем более сочетание АГ и СД. Именно поэтому по степени снижения микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД в процессе лечения можно судить о снижении риска развития осложнений — как почечных, так и сердечно-сосудистых.

Микроальбуминурия является наиболее ранним клиническим маркером нарушения функции почек как у больных АГ, так и СД. Частота микроальбуминурии у больных АГ колеблется, по данным разных авторов, от 4,1 до 38%, составляя в среднем 19,8%, т.е. она выявляется практически у каждого пятого больного с АГ.

Если скорость экскреции белка составляет более 200 мкг/мин. (более 300 мг/сут.) — констатируют наличие протеинурии, которая развивается примерно у 1/3 пациентов с микроальбуминурией. Прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию ассоциируется с наличием следующих факторов:

- значительное уменьшение количества клеток почечного клубочка;
- повреждение клеток;
- изменения мезангиального матрикса;
- тотальный склероз.

Основное клиническое значение наличия микроальбуминурии и протеинурии заключается в том, что они являются независимыми факторами риска развития как терминальной ХПН, так и сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых осложнений.

Наличие микроальбуминурии и протеинурии повышает риск прогрессирования почечной недостаточности. Кроме того, наличие микроальбуминурии является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциирующимся с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

При наличии микроальбуминурии у больных с АГ выявлена большая (по сравнению с пациентами с СД, но без микроальбуминурии) частота ИБС, инсультов, инфарктов миокарда, заболеваний периферических артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, ретинопатии. Аналогичные взаимосвязи выявлены и при СД 2-го типа.

Наличие АГ ускоряет прогрессирование ухудшения функции почек у больных с СД. Так, при уровне систолического АД менее 140 мм рт.ст. функция почек у этих пациентов снижается на 1% в год, тогда как при уровне систолического АД более 140 мм рт.ст. — на 6% в год при СД 1-го типа и на 13% (!) в год при СД 2-го типа. У пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа при наличии повышенных цифр АД достоверно чаще имеется повышение отношения альбумин/креатинин (24%), чем у больных СД с нормальным АД (14%). Выявлены достоверные прямые корреляции между уровнем АД и выраженностью микроальбуминурии.

Повышение АД увеличивает риск развития ХПН. В исследовании MRFIT обнаружено повышение риска развития терминальной ХПН в зависимости от роста диастолического и, особенно, систолического АД. Как АГ, так и СД сами по себе приводят к усилению протеинурии и снижению клиренса креатинина.

**Таблица 1. Эффект АРА на почечную функцию
(по результатам 4-х крупных рандомизированных исследований)**

Исследование	Препарат	Конечные точки	RR	P
RENAAL	Лозартан vs плацебо	Смертность, терминальная ХПН или удвоение креатинина	16%	0,024
IDNT	Ирбесартан, амлодипин, плацебо	Смертность, терминальная ХПН или удвоение креатинина	33%	< 0,05
IRMA II	Ирбесартан, плацебо	Секреция альбумина >200 мкмоль/мин. и > 30% от исходной	70%	0,0004
MARVAL	Валсартан vs амлодипин	Секреция альбумина	*29,9% vs 14,5%	<0,001

* Нормализация альбуминурии в конце исследования (валсартан vs амлодипин).

на. В итоге повышается риск развития почечной недостаточности. Поэтому одновременное наличие СД и АГ многократно увеличивает риск развития ХПН. Кроме того, одновременное наличие протеинурии и АГ резко увеличивает смертность пациентов с СД 2-го типа — как мужчин, так и женщин.

Наличие СД и ХПН определяет и целевые уровни снижения АД у больных с СД, которые составляют (ВНОК, 2004) менее 130/80 мм рт.ст.

Препаратами первого выбора для лечения пациентов с диабетической нефропатией являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА). В целом ряде исследований, в т.ч. крупных рандомизированных многоцентровых, эти два класса антигипертензивных препаратов продемонстрировали свой нефропротективный эффект. Это обусловлено тем, что ангиотензин II играет ключевую роль в развитии органных поражений при АГ (особенно поражений почек) и хронической почечной недостаточности. Ангиотензин II оказывает стимулирующее действие на активность симпатической нервной системы, что влечет за собой увеличение продукции ангиотензина II почками и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, запуск каскада нейрогуморальных и структурно-функциональных изменений, приводящих к развитию протеинурии, клеточной пролиферации, аккумуляции матрикса, а в конечном итоге к развитию гломерулосклероза.

Результаты крупных исследований нашли отражение и в последних европейских рекомендациях по лечению АГ (ВНОК, 2004), где именно ингибиторы АПФ и АРА являются приоритетными классами препаратов для лечения больных АГ и СД.

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 (исследование GISEN).

Такое значимое протективное влияние ингибиторов АПФ обусловлено тем, что они воздействуют практически на все основные факторы прогрессирования поражения почек, а именно:

- уменьшают системную и внутриклубочковую гипертензию;
- уменьшают протеинурию;
- способствуют замедлению процессов нефросклероза.

Кроме того, в прогрессировании поражения почек значимую роль играют гипергликемия и гиперлипидемия. В то же время установлено, что ряд ингибиторов АПФ усиливают распад ЛПОНП и снижают синтез триглицеридов, увеличивают синтез ЛПВП, повышают чувствительность рецепторов к инсулину и усиливают потребление глюкозы. В одной из многочисленных работ показано, что на фоне лечения ингибитором АПФ лизиноприлом у пациентов с СД 2-го типа снижается уровень HbA1c.

В многочисленных исследованиях представлены данные о способности различных ингибиторов АПФ снижать уровень микроальбуминурии. В частности, установлено, что назначение лизиноприла снижает микроальбуминурию на 48%. Эффективность в плане снижения микроальбуминурии выявлена и у ингибитора АПФ периндоприла. Представляет особый интерес тот факт, что эффект ингибиторов АПФ, в частности лизиноприла, является четко дозозависимым, в отличие даже от антигипертензивного эффекта.

АРА являются наиболее перспективной группой препаратов для лечения больных с диабетической нефропатией. Это утверждение базируется на данных ряда крупных рандомизированных исследований (табл. 1).

Все исследования демонстрируют значительный нефропротективный эффект АРА. Крайне важен тот факт, что в исследованиях RENAAL и IDNT доказана способность данного класса препаратов тормозить наступление терминальной ХПН. При

Таблица 2. Влияние терапии бенazeприлом и валсартаном на функцию почек у больных с СД и нефропатией

Показатель	Значения на фоне плацебо	Беназе-прил 20 мг/сут	Валсартан 80 мг/сут	Беназеприл 20 мг/сут. плюс валсартан 80 мг/сут.
Альбуминурия	701 мг/24 часа	65%*	65%*	80*,#
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин. на 1,73 м ²)	82	13	4	10*,#
Креатинин, мкмоль/л	115	-1	2	-9**,##

Примечания. В группах активной терапии указаны различия соответствующих показателей (средние значения) по сравнению с плацебо:

* — различия достоверны по сравнению с плацебо ($p < 0,001$); ** — различия достоверны по сравнению с плацебо ($p < 0,05$);

— различия достоверны по сравнению с монотерапией ($p < 0,01$); ## — различия достоверны по сравнению с монотерапией ($p < 0,05$).

этом выявлены достоверные отличия АРА от других классов антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция). Так, в исследовании MARVAL на фоне лечения валсартаном уровень альбуминурии достиг нормы в конце периода наблюдения у 29,9% больных, тогда как на фоне терапии амлодипином — у 14,5% (различия высокодостоверны, $p < 0,001$). В этом исследовании принимали участие пациенты с СД 2-го типа и микроальбуминурией.

Существенное значение имеет и отличная переносимость препаратов из класса АРА, что повышает приверженность больных лечению.

В последние годы особый интерес вызывает использование комбинации ингибиторов АПФ и АРА в терапии пациентов с АГ и СД. Результаты исследования R.Jacobsen и соавт. позволяют с оптимизмом смотреть в будущее. В данном исследовании приняли участие пациенты с СД 2-го типа и нефропатией. Они были разделены на группу плацебо и 3 группы активной терапии, в которых пациенты в течение 8 нед. получали ингибитор АПФ беназеприл 20 мг/сут., АРА валсартан в дозе 80 мг/сут., комбинацию ингибитор АПФ плюс АРА в тех же дозах. Показано, что все 3 режима лечения приводят к достоверному по сравнению с плацебо снижению АД (по данным суточного мониторинга) как в дневные, так и в ночные часы. Однако комбинированная терапия обеспечила достоверно большее снижение систолического АД в дневные часы и диастолического АД в дневные и ночные часы по сравнению с обоими режимами монотерапии.

При этом комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией, в достоверно большей

степени уменьшала выраженность альбуминурии, хотя статистически значимое снижение уровня микроальбуминурии отмечено во всех 3-х группах активной терапии. Кроме того, только на фоне комбинированной терапии было выявлено достоверное увеличение скорости клубочковой фильтрации и достоверное снижение уровня креатинина в сыворотке крови (табл. 2).

Имеются данные (исследование LIVE) о способности тиазидоподобного диуретика индапамида ретард уменьшать микроальбуминурию в одинаковой степени с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 10 мг, при сходном антигипертензивном эффекте. Также показана большая эффективность фиксированной комбинации иАПФ периндоприла и индапамида в снижении микроальбуминурии по сравнению с монотерапией эналаприлом в максимальной дозе (исследование PREMIER).

Таким образом, микроальбуминурия является наиболее ранним клиническим маркером нарушения функции почек. Основное клиническое значение наличия микроальбуминурии заключается в том, что она является независимым фактором риска развития как терминальной ХПН, так и сердечно-сосудистых осложнений.

Контроль АД при помощи антигипертензивных медикаментов (прежде всего ингибиторов АПФ и АРА) у больных с АГ и СД обеспечивает снижение микроальбуминурии и тормозит развитие ХПН. Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II являются обязательными препаратами для лечения больных с микроальбуминурией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Porush JM, Faubert PF Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy. London: Sience Preess; 2001.
2. Luft FC; Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33 Suppl 1:S11-5
3. The MRFIT research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982;248:1465-77.