

Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума

С.В. Недогода

Кафедра терапии и семейной медицины ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет

Antihypertensive therapy in prevention of cardiorenal continuum

S.V. Nedogoda. Chair of internal and family medicine, Volgograd's state medical university

Состояние функции почек всегда находилось в центре внимания при изучении патогенеза и лечении артериальной гипертензии. Это обусловлено тем, что с одной стороны – они играют важную роль в регуляции АД, а с другой – сами являются «органом-мишенью» при его повышении. В настоящее время хорошо известно о существовании не только сердечно-сосудистого, но и почечного континуума (рисунок 1). При этом часто наблюдается их одновременное и однонаправленное развитие [1].

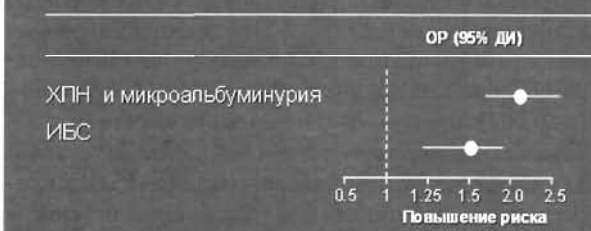
Рисунок 1.



По своей прогностической значимости в отношении повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений снижение функции почек имеет значительно большие негативные последствия даже по сравнению с уже имеющейся ИБС (рисунок 2).

Рисунок 2.

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при снижении функции почек и ИБС



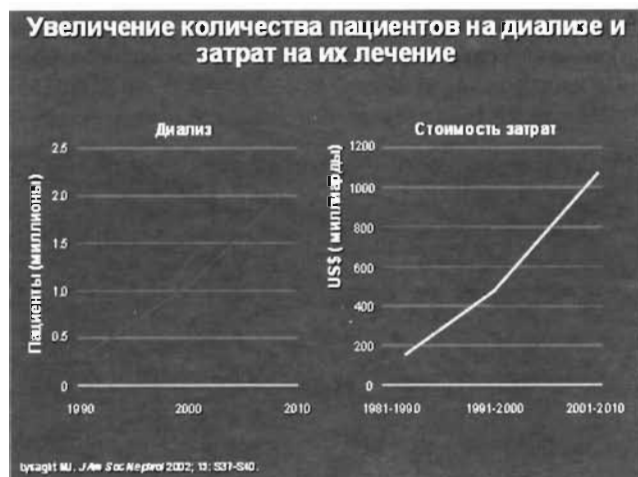
Среди этиологических факторов, приводящих к поражению почек, лидирующие позиции занимают сахарный диабет и артериальная гипертензия, причем часто имеет место сочетание двух этих заболеваний (рисунок 3).

Рисунок 3.



Существенный рост пациентов с ХПН неизбежно приводит к значительному увеличению затрат на их лечение (рисунок 4).

Рисунок 4.



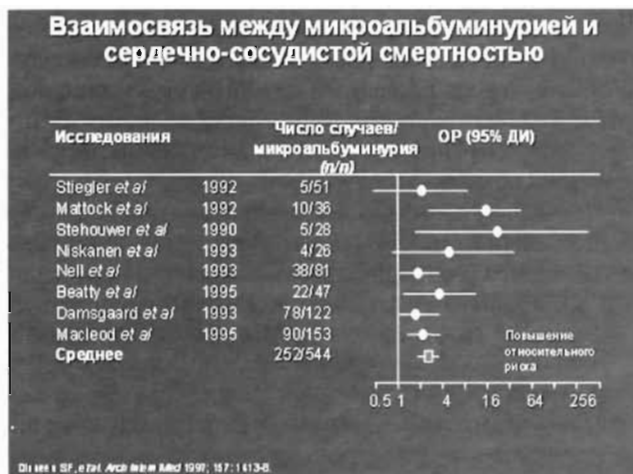
Особенно выражено негативное влияние снижения функции почек на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом вне зависимости от наличия или отсутствия у них повышенного АД. Появление изменений со стороны почек (особенно микро- и макроальбуминурии) приводит к существенному повышению риска сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов (рисунок 5).

Рисунок 5.



Многочисленные исследования (рисунок 6) убедительно показали, что наличие микроальбуминурии значительно повышает сердечно-сосудистую смертность. Поэтому очевидно, что предотвращение снижения функции почек способно реально снизить сердечно-сосудистую летальность не только у больных сахарным диабетом, но и артериальной гипертензией.

Рисунок 6.



В основе нарушения концентрационной и фильтрационной функции почек лежит повышение афферентного и эфферентного давления (рисунки 7 и 8). При этом наблюдается определенная этапность в развитии этого патологического процесса.

Рисунок 7.



Рисунок 8.



Истощение механизмов ауторегуляции почечного кровотока приводит к повышению гломерулярного гидростатического давления, гиперфльтрации и протеинурии. Наряду с гемодинамическими изменениями существенную роль в развитии почечных нарушений при артериальной гипертензии играют активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой системы на фоне эндотелиальной дисфункции [4, 5, 6].

Исходя из патогенеза поражения почек при артериальной гипертензии, становится совершенно очевидным, что главной задачей при выработке тактики лечения для этой категории пациентов является не просто снижение, а достижение целевого уровня АД (рисунки 9 и 10).

Рисунок 9.



Рисунок 10.



Все существующие в настоящее время международные и национальные рекомендации по лечению артериальной гипертензии (BHS, CMA, JNC-VII, WHO-ISH, ANAES, ВНОК-2004) абсолютно единодушны в его определении: 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 (рисунки 9 и 10). При этом необходимо стремиться к достижению индекса белок/

креатинин < 500-1000 мг/г. 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 с сахарным диабетом и патологией почек.

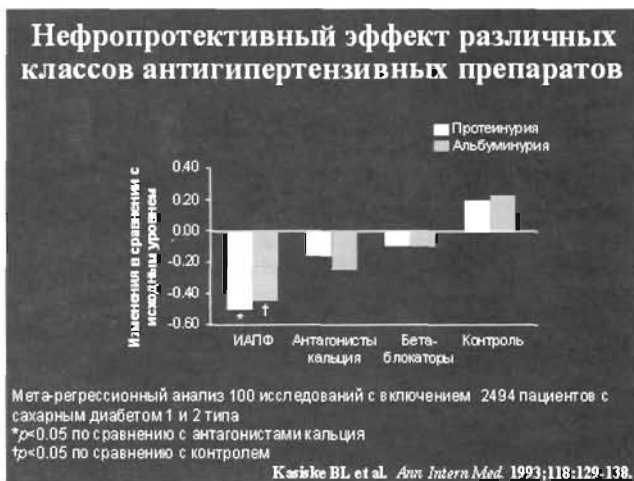
Рисунок 11.

Целевые уровни АД

Источник	Без осложнений	СД	ХПН	Протеин-я
BHS	140 / 85	140 / 80	130/85	125/75
CMA	140 / 90	130 / 80	130/80	125/75
JNCVII	140 / 90	130 / 85	130/85	125/75
WHO-ISH	130 / 85	130 / 85	130/80	125/75
ANAES	140 / 90		125/75	
	160 >60 лет			

Для больных с артериальной гипертензией и нарушенной функцией почек особенно актуальной является способность антигипертензивных препаратов не только снижать АД, но и уменьшать альбумин- и протеинурию [3, 7]. И по этому показателю несомненными лидерами является класс ИАПФ и антагонистов кальция (рисунки 12). В свете кардио-ренального континуума также необходимо уменьшить и гипертрофию левого желудочка. В этом аспекте указанные выше классы антигипертензивных препаратов также занимают лидирующие позиции.

Рисунок 12.



ИАПФ. Выраженный нефропротективный эффект этого класса препаратов доказан в ходе многочисленных клинических исследований как при нефропатии диабетического (AASK, ABCD, AIPRI, ESPRAL, EUCLID, HOPE, NEPHROS, PUTS), так и недиабетического ге-

неза (PREVENT IT, REIN, WANNTT). Высокую эффективность этого класса препаратов предопределяет их способность подавлять активность ренин-ангиотензиновой системы, оказывать антиоксидантное действие, препятствовать прогрессированию фиброза, атеросклероза и уменьшать выраженность воспалительной реакции.

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). В последнем случае они предотвращают «эффект ускользания» нефропротективного действия монотерапии ИАПФ, когда у части пациентов приблизительно через 6 месяцев лечения наблюдается выраженное повышение уровня ангиотензина II в крови.

Антагонисты кальция. Предпосылкой к использованию антагонистов кальция при поражении почек на фоне артериальной гипертензии являются их вазодилатирующие свойства и способность благоприятно влиять на функцию эндотелия. Как известно, среди антагонистов кальция выделяют препараты недигидропиридинового ряда (изоптин и дилтиазем) и дигидропиридинового (нифедипин, фелодипин, амлодипин, исрадицин, лацидипин и др.). В большинстве исследований недигидропиридиновые антагонисты кальция (изоптин) доказали свою эффективность у больных с диабетической нефропатией (AASK, ABCD-2V, ESPERAL, HOT, NEPHROS, WANNTT). В соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation [2] они также могут использоваться и при лечении недиабетической нефропатии. В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция, дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин и др.) оказались мало эффективными в лечении больных как с диабетической, так и недиабетической нефропатией. В то же время, они могут быть использованы в комбинации с ИАПФ (исследование ABCD).

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. Однако необходимо подчеркнуть, что в нем был использован диуретик индапамид ретард, который по своим фармакологическим свойствам значительно отличается от классических тиазидных диуретиков. В частности, ему присущи свойства антагониста кальция.

Альфа-адреноблокаторы. Исследование ALLHAT в значительной мере скомпрометировало их применение у больных с артериальной гипертензией. Однако их использование в комбинации у больных с гипертонической нефропатией может быть весьма эффективным, особенно у пациентов, находящихся на диализе.

Другие классы антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов) практически не имеют никакой доказательной базы, позволяющей применять их с целью нефропротекции.

Фиксированные комбинации. Их использование для нефропротекции при артериальной гипертензии выглядит наиболее актуальным по двум причинам. Во-первых, именно комбинированная антигипертензивная терапия позволяет достичь целевого АД у подавляющего числа пациентов. Во-вторых, именно комбинация антигипертензивных препаратов может обеспечить наиболее выраженное защитное действие в отношении почек и сердца. Однако, доказательная база по применению фиксированных комбинаций имеется в отношении не всех препаратов. В этом аспекте наиболее полно изучались фиксированные комбинации трандалоприл + верапамил СР (Тарка), периндоприл + индапамид SR и произвольные комбинации кандезартан + лизиноприл (исследование CALM). Фиксированные комбинации трандалоприл + верапамил СР и периндоприл-индапамид имеют наиболее мощную доказательную базу по предотвращению развития кардиоренального континуума, так как продемонстрировали более выраженное кардио- и ренопротективное действие по сравнению с различными вариантами монотерапии в ходе хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований.

Наиболее важными аспектами, объясняющими их столь высокую эффективность в нефропротекции в том числе и у больных сахарным диабетом 2 типа, является то, что обе эти комбинации практически полностью устраняют дисбаланс между повышением афферентного и эфферентного давления в почке при артериальной гипертензии (рисунок 13).

Рисунок 13.



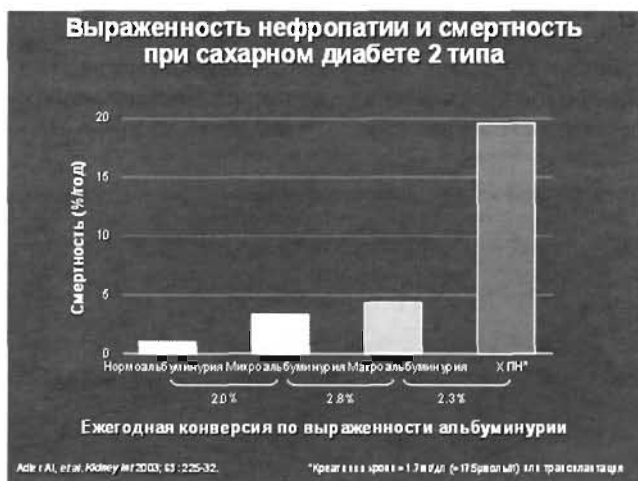
Раннее предотвращение кардиоренального континуума особенно важно при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, поскольку при таком сочетании достаточно быстро происходит формирование «диабетического сердца» (главными составляющими которого являются гипертрофия левого желудочка и кардионейропатия) и наблюдается очень быстрое по-

явление и прогрессирование нефропатии (рисунок 14). Хорошо известно, что между тяжестью нефропатии и смертностью при сахарном диабете имеется прямая и выраженная зависимость. Но при этом нельзя забывать о том, что в течение всего одного года около 6% пациентов (рисунок 15) переходят в более тяжелую стадию ренального континуума. Поэтому необходимо как можно раньше предотвратить его дальнейшее развитие.

Рисунок 14.



Рисунок 15.

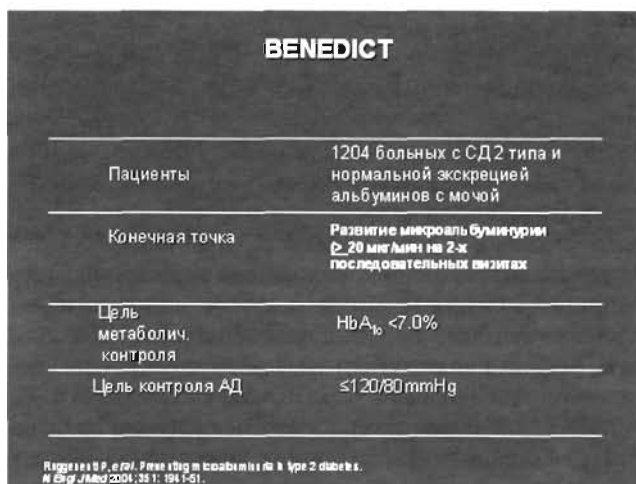


Все вышесказанное показывает важную роль фиксированных комбинаций в терапии пациентов с артериальной гипертензией. Один из наиболее острых вопросов современной доказательной медицины состоит в возможности проецировать имеющиеся данные на все существующие антигипертензивные комбинации. В пользу позиции о том, что достигнутые результаты являются уникальным свойством комбинации трандалоприл + верапамил СР (Тарка), свидетельствует исследование AF.Rubio-Guerra и соавторов [8]. Перевод пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией с монотерапии (каптоприл, цилазаприл, эналаприл, лизиноприл) на прием Тарки обеспечил достижение желаемого антипротеинуретического эффекта. Этой же группой авторов [9] получены результаты, по-

казавшие, что Тарка в значительно большей степени, чем монотерапия трандалоприлом уменьшает протеинурию у больных сахарным диабетом 2 типа. Не менее важны данные исследования PROCOPA [10], где наибольший антипротеинуретический эффект у больных с первичным поражением почек также достигался при назначении им комбинированной терапии Таркой, причем этот эффект не зависел от степени снижения АД. Кроме того, на фоне приема Тарки отмечалось и увеличение альбуминов плазмы крови.

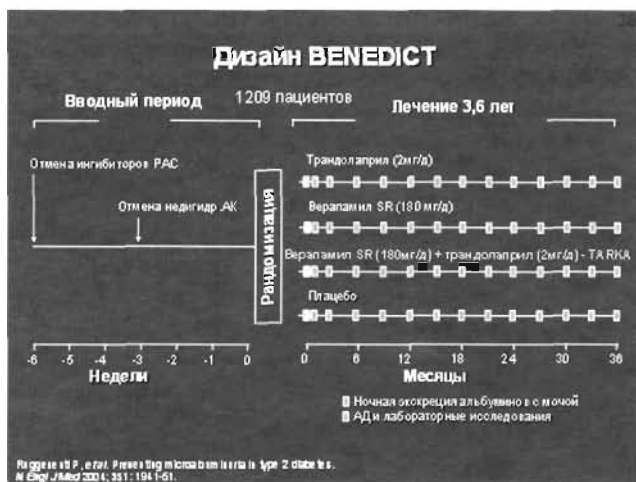
Очень интересным представляется мультицентровое исследование BENEDICT (Bergamo NEphrologic DIabetic Complications Trial). Его целью стала попытка предотвратить развитие микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной экскрецией альбумина с мочой (рисунок 16).

Рисунок 16.



На рисунке 17 представлен дизайн этого исследования.

Рисунок 17.



Очень важно, что в ходе этого исследования был достигнут практически одинаковый уровень АД и гликированного гемоглобина во всех группах (Рисунок 18).

Рисунок 18.

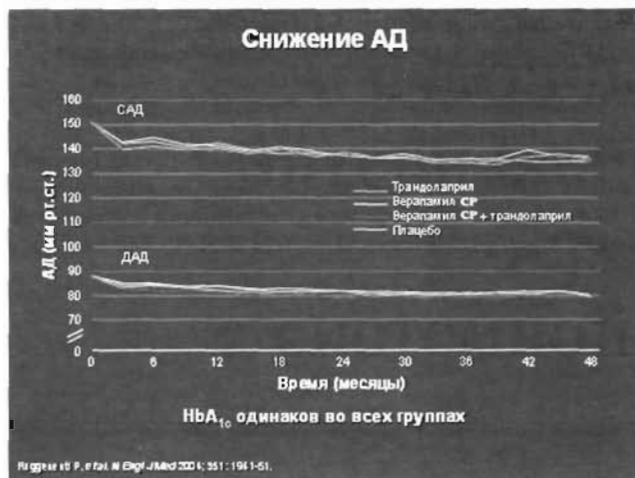
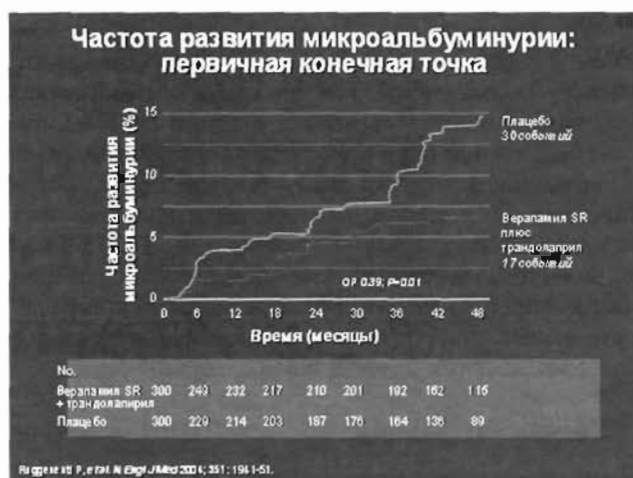
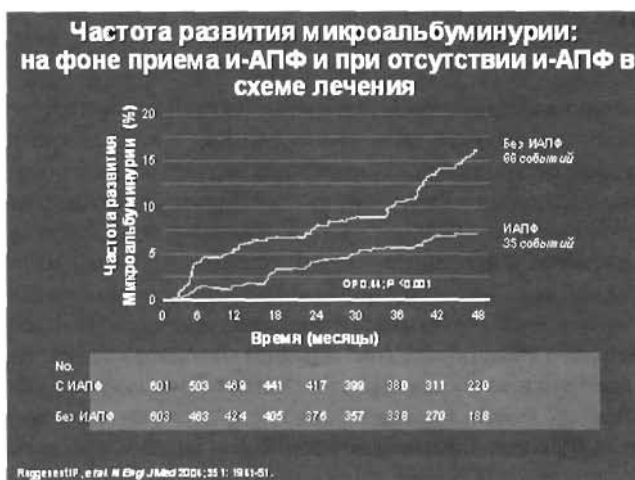


Рисунок 20.



Обращает внимание то, что при этом режиме терапии с использованием ИАПФ трандолаприла (рисунок 19) снижались риск развития микроальбуминурии на протяжении 3.6 лет на 56% ($p<0.05$) при сравнении с другими вариантами лечения. Комбинация трандолаприла + верапамил СР (Тарка) снижала риск прогрессирования ренального континуума на 61% ($p<0.05$) (рисунок 20). Более того, только в группе пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию отсутствовали летальные исходы, обусловленные кардиальной патологией, в то время как при монотерапии они имели место. Результаты исследования BENEDICT особо актуальны, так как это первое в мире исследование, затронувшее такую важную составляющую лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, как предупреждение развития микроальбуминурии.

Рисунок 19.



В течение последних трех лет активно обсуждается вопрос о важности метаболических эффектов антигипертензивных средств, в частности, по их способности снижать риск развития сахарного диабета или предупреждать его прогрессирование. Естественно, что назначение фиксированных комбинаций пациентам с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа требует ясного и понятного ответа для практического врача о том, насколько важна метаболическая нейтральность этих комбинаций. В схемах антигипертензивной терапии нередко присутствуют тиазидные диуретики. Однако, имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что комбинации, содержащие тиазидный диуретик (в дозе выше 12,5 мг для гидрохлортиазида), при вышеуказанных состояниях должны применяться с очень большой осторожностью. Так, при сравнении Тарки с комбинацией ателенол+хлорталидон, было выявлено, что последняя из них усугубляет состояние инсулинорезистентности и нарушения липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа [11]. В исследовании TRAVEND сравнивалась эффективность Тарки и комбинации эналаприл+гидрохлортиазид. Прием тиазидсодержащей комбинации привел к повышению уровня гликированного гемоглобина и глюкозы крови. К тому же были обнаружены изменения липидного профиля (увеличился уровень общего холестерина, триглицеридов, снизились показатели липопротеинов высокой плотности) [12]. С другой стороны, в группе пациентов, получавших Тарку не отмечались изменения лабораторных показателей, что позволяет говорить о метаболической нейтральности препарата Тарка.

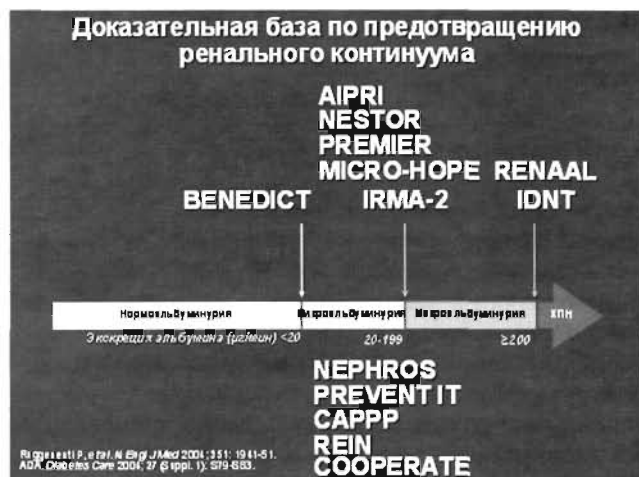
Это же подтвердилось в недавно завершившемся исследовании STAR, доложенном на АШН 18 мая 2006 года. Было установлено, что применение комбинации лозартан+гидрохлортиазид усугубляет нарушение толерантности к глюкозе и повышает уровень гликированного гемоглобина у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом в отличие от полностью метаболически нейтральной комбинации трандолаприл+верапамил СР (Тарка). Следовательно, у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, необходимо избегать назначения фиксированных комбинаций, содержащих тиазидный

диуретик, и отдавать предпочтение метаболически нейтральным комбинациям, таким как Тарка.

Таким образом, в настоящее время к многочисленным исследованиям по предотвращению почечного континуума (рисунок 21) на фоне использования монотерапии добавились исследования с включением в схемы лечения фиксированных комбинаций антигипертензивных средств, которые наглядно продемонстрировали свои преимущества перед лечением монотерапией.

Более того, использование комбинации трандолаприл + верапамил СР (Тарка) сделало возможным прекращение дальнейшего ухудшения функции почек у больных с сахарным диабетом 2 типа и нормоальбуминурией.

Рисунок 21.



Литература

1. Mailloux LU. Hypertension in chronic renal failure and ESRD: prevalence, 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, Blankstijn 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. Rubio-Guerra AF, Trevino-Gomezharper C, Rodriguez-Lopez L, et al. Renoprotective effects of the combination trandolapril/verapamil in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. Clin Drug Invest 2002; 22(8): 541-546
9. Rubio -Guerra AF, Rodriguez-Lopez L, Arceo-Navarr A, et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on the proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(8): 1688-1691

10. The PROCOPA study group Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. J Hypertens 2002; 20: 729-737

11. Schneider M, Lerch M, Papiri M, et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlortalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes. J Hypertens 1995; 14: 669-677

12. Fernandez R, Puig JG, Rodrigues-Perez JC, et al. Effects of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. J Human Hypertens 2001; 15: 849-856