

## АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК

©**О. В. Давидович, Д. О. Кашковський, Г.В. Лихацька**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”

**РЕЗЮМЕ.** У статті висвітлено сучасні позиції провідних науковців щодо діагностики, класифікації, тактики антигіпертензивної терапії у хворих на хронічні захворювання нирок. Особлива увага приділяється інгібіторам АПФ та АРА II, як основним препаратам, що знижують ризик розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. **КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, хронічні захворювання нирок.

**Вступ.** Ще на початку XVIII століття доктор Річард Брайт виявив важливу роль нирок у розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). Надалі ця гіпотеза була підтверджена в роботах F. Volhard (1940), в яких було доведено, що нирки є не тільки причиною АГ, але й самі стають органом-мішенню.

**Основна частина.** У США і країнах Західної Європи артеріальна гіпертензія займає друге місце після цукрового діабету серед причин термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ТХНН). Найвища захворюваність спостерігається серед пацієнтів похилого та старечого віку. Значною мірою це пояснюється тим, що більше хворих стало доживати до ТХНН завдяки ефективній антигіпертензивній терапії, знизилась летальність від інсультів та ІХС у хворих АГ і хронічними захворюваннями нирок (ХЗН).

Найбільш раннім маркером ураження нирок є мікроальбумінурія. У хворих з мінімальною протеїнурією (< 1 г/добу) зазвичай має місце повільне зниження швидкості клубочкової фільтрації (близько 3–4 мл/хв/рік), тоді як при вираженій протеїнурії (> 3 г/добу) спостерігається більш швидке зниження клубочкової фільтрації (близько 7–14 мл/хв/рік).

У лютому 2002 року Національним нирковим фондом були опубліковані практичні рекомендації з діагностики та класифікації стадій хронічних захворювань нирок (ХЗН). Ці рекомендації дозволяють проводити діагностику ранніх стадій ХЗН, оцінити фактори ризику, що сприяють прогресуван-

ню хвороби і розвитку несприятливих наслідків, а також визначити план дій, спрямованих на запобігання та сповільнення прогресування ХЗН незалежно від причини. В основі класифікації лежить зміна швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (табл. 1). Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові не завжди відображає зміни ШКФ. Так, рівень креатиніну може підвищуватися при застосуванні циметидину або триметоприму, які істотно знижують каналъцеву секрецію креатиніну; при вживанні великої кількості м'яса; при збільшенні м'язової маси. І навпаки, у пацієнтів зі зниженою масою тіла може не спостерігатися підвищення рівня креатиніну, незважаючи на прогресивне погіршення функції нирок і зниження ШКФ.

Поряд з використанням кліренсу ендогенного креатиніну та інших дорогих методів з використанням радіоактивних речовин для визначення ШКФ в клінічній практиці використовуються розрахункові методи. З цією метою Національний нирковий фонд рекомендує використовувати формулу Кокрофта-Гаулта:

$$\text{СКФ} = [(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{маса тіла (кг)} \times 88] / [\text{креатинін (мкмоль / л)} \times 72]$$

Для жінок отриманий результат множиться на 0,85, тому що екскреція креатиніну у них менше.

Формула для розрахунку ШКФ має обмеження і повинна з обережністю використовуватися у дітей, людей літнього віку, вагітних жінок, пацієнтів зі зниженою м'язовою масою і захворюваннями печінки.

Таблиця 1. Зміна швидкості клубочкової фільтрації

Стадія	Опис	ШКФ, мл/хв	План дій
0	Фактори ризику	90 та більше	Скринінг, зниження ризику
I	Ураження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	90 та більше	Діагностика та лікування, спрямовані на уповільнення прогресування та зниження ризику серцево-судинних захворювань
II	М'яке зниження ШКФ	60–89	Моніторинг для оцінки швидкості прогресування
III	Помірне зниження ШКФ	30–59	Виявлення та лікування ускладнень
IV	Тяжке зниження ШКФ	15–29	Підготовка до замісної терапії
V	Термінальна стадія ниркової недостатності	<15	Замісна терапія

Артеріальна гіпертонія є важливим фактором ризику ССЗ і прогресування хронічних захворювань нирок. Проведені крупномасштабні дослідження продемонстрували важливість суворого контролю АТ для уповільнення прогресування хронічних захворювань нирок та зменшення ризику серцево-судинних захворювань і смертності як у пацієнтів з цукровим діабетом, так і у хворих з не-діабетичною нефропатією. У зв'язку з цим Національний нирковий фонд та Американська асоціація діабету переглянули рекомендації по контролю за рівнем артеріального тиску. Для пацієнтів з високим ризиком ССЗ рекомендується більш суворий контроль: АТ – менше 130/80 мм рт.ст., для пацієнтів з рівнем протеїнурії > 1 г / добу – 125/75 мм рт.ст. Щоб досягти рекомендованого цільового рівня артеріального тиску у групі пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, рекомендовано призначення 2–3 антигіпертензивних препаратів, а в групі пацієнтів з протеїнурією > 1 г / добу – 3–4 антигіпертензивних препаратів.

Національний фонд нирок США, Європейська асоціація нирок та Європейська асоціація діалізу та трансплантації пропонують дотримуватись наступних рекомендацій, спрямованих на ренопротекцію:

- \* контролювати рівень АТ;
- \* використовувати іАПФ та/або АРА II;
- \* контролювати глікемію у хворих на цукровий діабет;
- \* контролювати анемію препаратами людського рекомбінантного еритропоєтину (rHuEPO);
- \* переконати хворого відмовитись від паління;
- \* зменшити вживання або відмовитись від прийому нестероїдних протизапальних засобів;
- \* контролювати рівень фосфатемії;
- \* динамічне спостереження за рівнем холестерину (вживання статинів);
- \* обмежити вживання білка (до 0,7–0,8 г/кг ідеальної маси тіла на добу), харчової солі (не більше 2–3 г/добу, крім станів з підвищеною втраченою солі) та рідини.

У великих контрольованих дослідженнях підтверджена чітка асоціація зниження протеїнурії під впливом інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (іАПФ) або антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) та уповільнення прогресування ХНН. Такий зв'язок мало залежав від інтенсивності зниження АТ на фоні прийому іАПФ або АРА II. У зв'язку з тим, що зниження протеїнурії на фоні прийому іАПФ або АРА II відбувається вже в перші тижні або місяці лікування, воно може слугувати показником ступеня пригнічення РААС на фоні прийому цих препаратів та критерієм прогнозування ефективності довготривалої терапії цими класами лікарських засобів. Для оцінки ефекту іАПФ та/або АРА II у хворих з ХЗН та вираженою протеїнурією (більше 3 г/добу) використовують

визначення “часткова ремісія” (зниження протеїнурії менше 2,5 г/добу) та “повна ремісія” (зниження протеїнурії менше 0,5 г/добу). Відсутність зниження протеїнурії протягом 3–6 місяців застосування іАПФ та/або АРА II варто розцінювати як відсутність позитивного ефекту лікування або несуттєвий ефект.

Національний фонд нирок США рекомендує наступну тактику антигіпертензивної терапії у хворих з ХЗН.

Нефармакологічні підходи: обмеження харчової солі, нормалізація маси тіла, відмова від алкоголю, паління; уникання застосування вазоконстриктивних крапель в ніс або очі, анаболічних стероїдів, високих доз естрогенів; використання нестероїдних протизапальних засобів не частіше 1–2 разів на тиждень.

Медикаментозну антигіпертензивну терапію з метою досягнення цільових рівнів АТ розпочинають з призначення низьких доз іАПФ або АРА II з одночасним обмеженням вживання харчової солі. У разі неефективного контролю АТ дози іАПФ або АРА II збільшують до середніх, що в 2–3 рази перевищують стартові, та додають петльові діуретики.

• При відсутності досягнення цільових рівнів АТ показане застосування трьох класів антигіпертензивних засобів, а не підвищення доз іАПФ та діуретиків до високих рівнів. Раціональними є наступні варіанти трикомпонентної антигіпертензивної терапії:

• іАПФ або АРА II, діуретик, недигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів верапаміл або дилтіазем пролонгованої дії з початковими дозами 120–180 мг/добу. Дилтіазем рідше викликає побічні ефекти. Комбінація іАПФ з недигідропіридинними БКК має більш виражений антипротеїнуричний ефект, ніж окреме застосування цих препаратів. Застосування дигідропіридинних БКК, наприклад, ніфедипіну, амлодипіну, фелодипіну, нікардипіну, не рекомендується хворим з ХЗН, за виняткових випадків, коли вони необхідні для підсилення антигіпертензивного ефекту.

• іАПФ або АРА II, діуретик та клонідин. Ця комбінація розрахована на хворих, що отримують інсулін (клонідин не чинить помітного впливу на регуляцію вуглеводного обміну), а також хворим, яким протипоказані бета-адреноблокатори. Клонідин повинен застосовуватись не менше ніж 2 рази на добу.

• іАПФ або АРА II, діуретик та бета-адреноблокатор. Такій комбінації слід надавати перевагу при супутній ІХС. Використання кардіоселективних БАБ, а також БАБ з альфа-блокуючим ефектом (карведілол) доцільне у хворих з цукровим діабетом.

• іАПФ або АРА II, діуретик, альфа-адреноблокатор. Ця комбінація досить ефективна та добре переноситься хворими. Крім того, альфа-адреноблокатори добре впливають на перебіг доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Якщо вказані вище варіанти трикомпонентної антигіпертензивної терапії не здатні адекватно контролювати АТ, необхідно оцінити схильність пацієнта до медикаментозної та немедикаментозної терапії, провести амбулаторне монітування АТ, а також виключити наявність стенозу ниркових артерій. Після цього можна посилити "потрійну" терапію. При цьому першим кроком, зазвичай, є підвищення інтенсивності діуретичної терапії, в той же час суттєве збільшення доз іАПФ не показано для досягнення цільового антигіпертензивного ефекту. Високі дози іАПФ або АРА II показані пацієнтам з досягненим цільовим рівнем АТ та відсутністю зниження протеїнурії.

Раціональними є наступні варіанти чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії:

- іАПФ або АРА II, діуретик, БАБ, дигідропіридиновий БКК. Така комбінація є достатньо ефективною для адекватного контролю АТ. Дигідропіридинові БКК мають більш виражений гіпотензивний ефект, ніж недигідропіридинові, проте вони можуть знижувати ренопротекторну дію іАПФ.

- іАПФ або АРА II, діуретик, БАБ та альфа-адреноблокатор. В разі необхідності до цієї комбінації для додаткового зниження АТ можуть бути додані дигідропіридиновий БКК та моксонідин.

- іАПФ або АРА II, діуретик, БАБ та клонідин. Комбінація БАБ з клонідином зазвичай добре пе-

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, п'яте видання, 2011

3. Преображенский Д. В. Рамиприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с широким спектром терапевтического действия. / Преображенский Д. В., Вышинская И. Д. // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 2. – С. 15–20.

4. Рамиприл (Ramipril): инструкция, применение и формула. [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1148.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1148.htm)

5. Чазова И. Е. В фокусе внимания – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертонии / Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Ратова Л. Г. // Системные гипертензии. 2011. – № 3. – С. 5–10.

6. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (RAMipril Cardioprotective Evaluation) study / E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, . Dal Palu [et al.] // J Hypertens. – 1995. – Vol. 13. – P. 1325–1334.

7. Ball S. G. Clinical pharmacology of ramipril / S. G. Ball, J. I. Robertson // Am. J. Cardiol. 1987. – Vol. 59(10). – P. 23–27.

реноситься, проте інколи може виникати брадикардія. Антигіпертензивний ефект цієї комбінації може бути посилений дигідропіридиновим БКК.

Хворі ХЗН, яким чотирикомпонентна антигіпертензивна терапія недостатньо ефективно контролює АТ, повинні бути проконтрольовані з приводу наявності стенозу ниркових артерій або супутньої ендокринної патології, що супроводжується резистентною до лікування АГ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні нових препаратів для лікування артеріальної гіпертензії при хронічних захворюваннях нирок.

**Висновок.** Інгібітори АПФ та АРА II слід розцінювати як основні препарати, що спрямовані саме на зниження ризику розвитку термінальної стадії ХНН, а не як засоби вибору для досягнення цільових рівнів артеріального тиску у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

Для ефективною профілактики порушення функції нирок і гальмування прогресування нефросклерозу необхідні ступінчаста програма, спрямована на виявлення ранніх маркерів ниркового ураження, адекватний контроль артеріального тиску з використанням нефропротекторних препаратів, зменшення протеїнурії, корекція порушень метаболічного обміну (ліпідний, пуриновий, вуглеводний) і зниження маси тіла.

8. Bauer B. An open multicenter study to assess the long-term efficacy, tolerance, and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension / B. Bauer, H. Lorenz, R. Zahlten // J Cardiovasc Pharmacol. – 1989. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 70–74.

9. Bohm R. O. Studies on the antihypertensive effect of single doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril (HOE 498) in man / R. O. Bohm, M. A. van Baak, K. H. Rahn // Eur. J. Clin Pharmacol. – 1986. – Vol. 30(5). – P. 541–547.

10. Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure / I. G. Crozier, H. Ikram, M. G. Nicholls, S. Jans // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59(10). – P. 155–163.

11. Frampton J. E. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure / J. E. Frampton, D. H. Peters Ramipril // Drugs. – 1995. – Vol. 49(3). – P. 440–466.

12. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of ramipril in patients with congestive heart failure (NYHA III–IV) / U. Gerckens, E. Grube, T. Mengden [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – Vol. 13 (Suppl 3.) P. 49–51.

## ARTERIAL HYPERTENSION AT CHRONICAL DISEASES OF THE KIDNEYS

©**O. V. Davydovych, D. O. Kashkovskiy, H. V. Lykhatska**

*National Medical Academy of Post-Graduate Education by P. L. Shupyk,*

*SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"*

**SUMMARY.** The article adduces the modern points of leading scientists concerning the diagnostics, classification, tacticts of antihypertensive therapy in patients with chronic kidneys diseases. Special attention is focused on the inhibitors ACF and АРА II as the main medicines that reduce the risk of the development of terminal stage of chronic kidney insufficiency.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, chronic kidneys diseases.