

© Курята А.В., Караванская И.Л.
УДК 616.120008.331.10085.225.2

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАМИПРИЛА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОТЕИНУРИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК (ХБП) II СТАДИИ

Курята А.В., Караванская И.Л.

Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Неухильне збільшення хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається у всіх країнах світу і досягає розмірів епідемії. Виявлення механізмів посилення ХХН дало можливість розробки нових підходів до лікування таких пацієнтів. Грамотний підбір ренопротекторної терапії є предиктором більш сприятливого перебігу захворювання нирок у майбутньому. Мета роботи – оцінити ефективність антигіпертензивної терапії з використанням раміприлу у хворих з артеріальною гіпертензією, зумовленою ХХН II стадії (ШКФ 60-89 мл/хв/1, 73 м2) та її вплив на рівень добової протеїнурії та функціональний стан нирок. У дослідження було включено 30 хворих (14 чоловіків та 16 жінок) віком від 18 до 50 років з ХХН II стадії, які на фоні базисної терапії отримували препарат Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія). Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб. Тривалість дослідження - 4 тижні. Усім хворим проводили вимірювання АТ за методом Короткова, частоту серцевих скорочень, загальноклінічні лабораторні дослідження, визначали добову протеїнурію, розраховували ШКФ за формулою Cockcroft - Gault, виконували ЕКГ у 12 відведень. Результати. Використання Кардіприлу® (раміприл) забезпечує досягнення цільового рівня АТ у 76,6% хворих з ХХН II стадії при середній дозі 3,7 ± 0,5 мг / добу на тлі гарної переносимості та безпеки препарату. Відзначено нефропротекторний ефект, що виражається в зменшенні рівня добової протеїнурії при стабільному рівні креатиніну в сироватці крові. Результати дослідження підтверджують доцільність використання у даній категорії пацієнтів інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту, зокрема препарату Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія).

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальний тиск, протеїнурія, ренопротекція, раміприл.

В конце 2004г. в мире зарегистрировано 1783000 больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), из которых 1371000 (77%) получали лечение диализом и 412000 (23%) перенесли трансплантацию почки [15]. Увеличение количества больных, которых нуждаются в дорогой заместительной терапии, привело к возникновению серьезных экономических и организационных проблем в большинстве стран мира [1, 5]. Изучение патогенетических механизмов прогрессирования ХБП дало возможность установить цепь причин ухудшения функции почек – это артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, сахарный диабет (СД), повышение уровня креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 3, 4, 6, 15]. Выявление механизма усугубления ХБП дало возможность разработки новых подходов к лечению таких больных с использованием медикаментозной и немедикаментозной терапии, что обусловило уменьшение частоты осложнений и скорости прогрессирования ХБП и, таким образом, способствовало удлинению додиализного периода и, соответственно, существенному уменьшению финансовых затрат общества [1].

Адекватная антигипертензивная терапия может замедлять и отдалять время наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Помимо снижения артериального давления (АД), большое значение для предупреждения нефросклероза имеет устранение внутриклубочковой гипертензии. Антигипертензивные препараты, способные уменьшать внутриклубочковую гипертензию, оказывают более существенное нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутриклубочковую гипертензию [6, 9]. По некоторым наблюдениям функция почек

на фоне антигипертензивной терапии более стабильна у тех больных, у которых в первые дни лечения антигипертензивными средствами происходит снижение внутриклубочкового давления, что клинически проявляется переходящим уменьшением скорости клубочковой фильтрации [4]. Уменьшение протеинурии также оказывает ренопротекторное действие [2, 11, 17]. Ухудшение функции почек происходит быстрее у больных с выраженной протеинурией. Напротив, её уменьшение в начале антигипертензивной терапии является предиктором более благоприятного течения заболевания почек в дальнейшем [9, 11].

Протеинурия является наиболее значимым фактором, изменяющим механизмы, регулирующие зависимость изменений почечного кровотока и клубочковой фильтрации от колебаний артериального давления. Снижение протеинурии независимо от изменения артериального давления в первые 6 месяцев терапии линейно взаимосвязано с уровнем длительной почечной протекции: каждые 50% снижения суточной альбуминурии приводят к снижению на 45% риска развития почечной недостаточности [2].

Лечение АГ у больных с заболеванием почек значительно отличается от общепринятой терапии при повышении АД [5, 6]. Все классы препаратов, обычно используемые для терапии артериальной гипертензии, приемлемы для таких больных [7]. Однако после развития ХПН риск побочных эффектов становится особенно высоким. С одной стороны, это обусловлено накоплением препаратов в циркулирующей крови из-за нарушения их элиминации (в тех случаях, когда препарат выводится в основном почками) [6], с другой стороны, антигипертензивная терапия может усугублять ХПН в связи с гемодинами-

ческим действием препаратов: уменьшением объема циркулирующей крови, снижением АД, ухудшением почечной гемодинамики [5, 6, 7]. Это диктует необходимость соблюдения особой осторожности при лечении таких больных [7].

Одной из приоритетных групп антигипертензивных средств являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), в основе антигипертензивного действия которых, лежит их способность подавлять активность АПФ (или кининазы II) и, таким образом, одновременно влиять на функциональную активность ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем [2, 6, 14, 17]. Тормозя активность АПФ, ингибиторы АПФ уменьшают образование ангиотензина II и в итоге ослабляют основные сердечно-сосудистые эффекты активации ренин-ангиотензиновой системы, в том числе артериальную вазоконстрикцию и секрецию альдостерона [6, 9, 16]. Ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротекторное действие у больных с заболеваниями почек и артериальной гипертензией, что является уменьшением протеинурии и замедлением снижения скорости клубочковой фильтрации, а также более поздними морфологическими изменениями [2, 6]. Основным механизмом защиты почек при лечении ИАПФ – снижение гидростатического давления в клубочках, обусловленное уменьшением тонуса эфферентной артериолы [3, 6]. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутривенной гипертензией. Тонус афферентной артериолы также уменьшается, хотя и в меньшей степени, чем эфферентной. Благодаря дилатации приводящих сосудов под влиянием ИАПФ почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД и значительно снижается экскреция белка с мочой [10, 11, 12, 14]. Достигнутый ренопротекторный эффект ИАПФ сохраняется длительно (годы) при продолжении их приема [2].

В группу ИАПФ входит большое количество препаратов, которые существенно различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Одним из клинических перспективных ИАПФ является рамиприл. Результаты исследований данного препарата по влиянию на АД продемонстрировали эффективное снижение артериального давления, микроальбуминурии. Полученные данные свидетельствуют о нефро-протекторном эффекте рамиприла (исследование HOPE; MICRO-HOPE; REIN), связанном со снижением внутривенной гипертензии, увеличением скорости клубочковой фильтрации, выделением натрия и снижением калия, ростом общего диуреза [5, 13]. ИАПФ следует отдавать предпочтение перед бета-блокаторами и дигидропиридиновыми антагонистами кальция (исследования AASK) [5, 10, 11, 12, 13].

Цель работы

Оценить эффективность антигипертензивной терапии с использованием рамиприла у больных с артериальной гипертензией, обусловленной ХБП II стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²) и его влияние на уровень суточной протеинурии и функциональное состояние почек.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 больных (14 мужчин и 16 женщин), в возрасте от 18 до 50 лет (средний 34,2 ± 2,34 года) с ХБП II стадии (хронический пиелонефрит был выявлен у 12 пациентов (39,96%), хронический гломерулонефрит соответственно у 10 (33,3%), СД 2-го типа – у 5 (16,65%), поликистоз почек – у 3 (9,99%), со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 60-90 мл/мин (средний уровень СКФ 66,02 ± 1,35 мл/мин). Диагноз ХБП и стадия заболевания выставлялись согласно классификации утверждённой на II национальном съезде нефрологов Украины (Харьков, 23-24 сентября 2005 г.) и связанных с этим изменений введения реестров (приказа МОЗ и АМН Украины № 43/454 от 10.07.2006г.) [7,8]. Критериями включения в исследование служили: наличие верифицированной АГ ≥ 140/90 мм.рт.ст., протеинурии > 300 мг/сут < 3,5 г/сут, СКФ >60<90 мл/мин, уровень гемоглобина ≥ 110 г/л.

Критерии исключения: гиперчувствительность к рамиприлу или другим ингибиторам АПФ; острый инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес.; тяжелая, не поддающаяся лечению гипертензия (диастолическое АД >110 мм рт.ст. и/или систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст.); выраженная сердечная недостаточность (по NYHA III-IV функциональный класс); обструктивная уропатия; инсулинзависимый сахарный диабет; опухоли; нарушение функции печени, повышение уровня трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза; гиперкалиемия; подтвержденная или возможная беременность; кормление грудью.

С антигипертензивной и нефропротекторной целью в терапию пациентам включали рамиприл (Кардиприл[®], Ананта Медикаер, Великобритания) в капсулах по 2,5 мг однократно, утром, натощак. Дозу увеличивали до 5 мг в сутки под контролем АД при неэффективной терапии, через 2 недели дополнительно комбинировали с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 – 25 мг/сут утром. Срок наблюдения составил 4 недели; критерием эффективности считали достижение цифр АД ≤ 130/ 80 мм.рт.ст., рекомендованный для больных с ХБП при уровне суточной протеинурии < 1 г/сут и АД ≤ 125/75 мм.рт.ст. при уровне суточной протеинурии > 1 г/сут. [1].

Если пациент до включения в исследование получал ИАПФ, его переводили на Кардиприл[®] (рамиприл) через 2-3 суток «wash-out» периода. В случае отсутствия достижения целевых цифр АД на фоне ранее назначенной антигипертензивной терапии (диуретики 29,9% блокаторы медленных кальциевых каналов – 25,5%, β-адреноблокаторы – 35%) до включения в исследование, пациент рассматривался как с неконтролируемой АГ и Кардиприл[®] (рамиприл) назначали дополнительно к данному лечению. Базисная терапия на протяжении срока наблюдения не изменялась и была подобрана минимум за 2 недели до включения пациента в исследование и состояла из глюкокортикоидов, уросептиков, гипогликемических препаратов. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. В ходе исследования контролировали уровень АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). Измеряли АД по методу Короткова в положении сидя после

5-минутного отдыха. Повторно АД измерялось через 3 мин. Если в двух измерениях разница ДАД составляла более 5 мм рт.ст., проводилось дополнительное измерение и вычислялось его среднее значение. Использовали лабораторные методы обследования: (общий анализ крови, мочи, оценивали суточную протеинурию, биохимические показатели крови: содержание креатинина, билирубина, изучали активность "печеночных" ферментов (АлТ, АсТ). Рассчитывали СКФ по формуле Cockcroft – Gault. В начале и в конце наблюдения для оценки морфофункционального состояния сердечно - сосудистой системы выполняли ЭКГ в 12 отведениях. Оценивали степень выполнения больным предписаний врача.

Полученные результаты статистически обрабатывали с определением средних величин (М), средней ошибки (m) и достоверности различия на основании t – критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

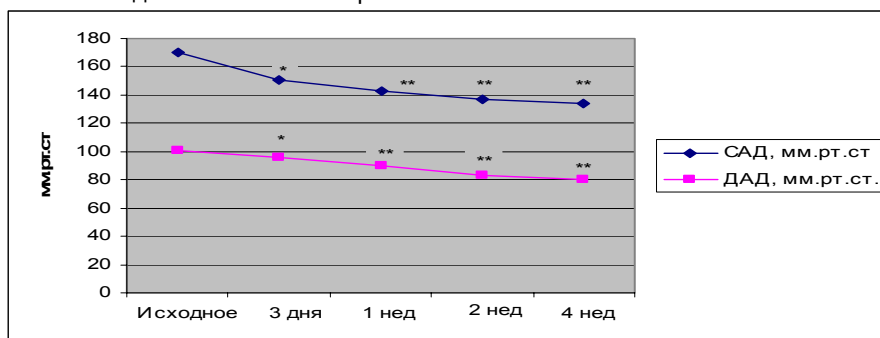
В исходном состоянии средний уровень АД систолического составил $162,4 \pm 5,6$ мм рт.ст., АД диастолического $102,6 \pm 5,5$ мм рт.ст., ЧСС – $77,7 \pm 31$ уд. в мин. Преобладал систоло-диастолический вариант

АГ у 22 пациентов (73,3%), диастолический, соответственно, у 8 (26,7%).

В исследование были включены преимущественно пациенты со II степенью АГ (< 180/110 мм рт.ст.) – 26 больных (86,7%), I степень (> 140/90 < 160/100 мм рт.ст.) была зарегистрирована у 4 пациентов (13,3%).

В конце наблюдения целевой уровень АД достигнут у 23 пациентов (76,6%), по АД сист. – у 24 (78,3%), АД диаст. – 25 (83,3%) при средней дозе Кардиприла® (рамиприла) $3,7 \pm 0,5$ мг/сут.

В 54% случаев эффективность терапии была достигнута при дозе Кардиприла® (рамиприла) 2,5 мг/сут – 13 пациентов, 5 мг/сут – 41%, в 22,6% - за счёт комбинированной терапии. В ходе исследования зарегистрировано снижение АД сист. на $20,4 \pm 3,8$ мм рт.ст. (p < 0,01), АД диаст. – на $11,6 \pm 2,8$ мм рт.ст. (p < 0,01) при относительном снижении показателя, соответственно, на 12,6% и 11,3%. Достоверного изменения уровня ЧСС не зарегистрировано. Динамика уровня АД в ходе исследования представлена на рисунке 1.



Примечание: * достоверность различий p < 0,01

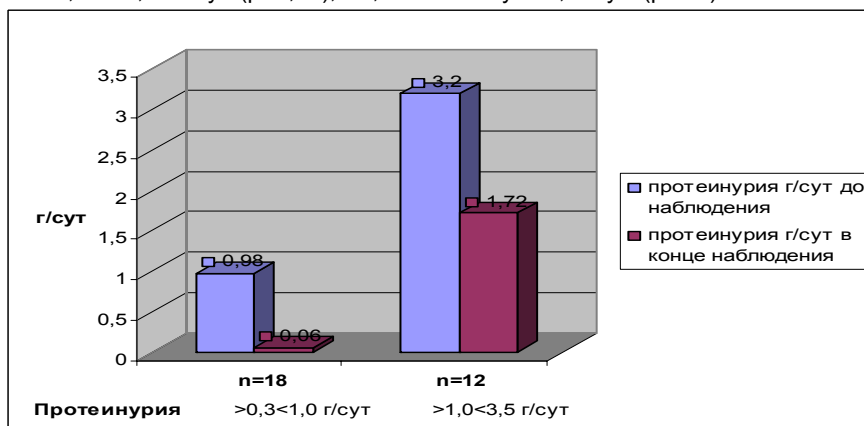
Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД на фоне лечения рамиприлом (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания)

Достоверное положительное влияние Кардиприла® (рамиприла) по уровню АД зарегистрировано начиная с 3 суток, с наиболее выраженным эффектом к концу 2 недели, сохраняющееся до конца наблюдения.

Через 4 недели использования Кардиприла® (рамиприла) зарегистрировано достоверное уменьшение суточной протеинурии с $1,3 \pm 0,2$ г/сут до $0,40 \pm 0,06$ г/сут, что составило $\Delta 0,88 \pm 0,09$ г/сут (p < 0,01), 81,5%

снижения. Полученные результаты согласуются с литературными данными о достоверном положительном влиянии рамиприла на протеинурию, состояние эндотелиальной функции сосудов у больных с сахарным диабетом, артериальной гипертензией [5, 13].

Положительное влияние ИАПФ выявлено у пациентов как в диапазоне 300 мг/сут. < 1 г/сут., так и > 1 г/сут. < 3,5 г/сут. (рис 2).



Примечание: * достоверность различий p < 0,01.

Рис.2 Снижение протеинурии при применении рамиприла (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания)

Снижение протеинурии ниже порогового уровня 300 мг/сут. зарегистрировано у 3 больных (10%), при уровне < 1 г/сут. и составило уменьшение протеинурии на 52,1% (p < 0,05), соответственно при уровне > 1<3,5 г/сут – 98,8% (p < 0,01). Увеличение суточной

протеинурии через 4 недели не зарегистрировано ни у одного больного. За выбранный период наблюдения достоверных изменений со стороны уровня креатинина сыворотки крови и СКФ не выявлено (рис.3).

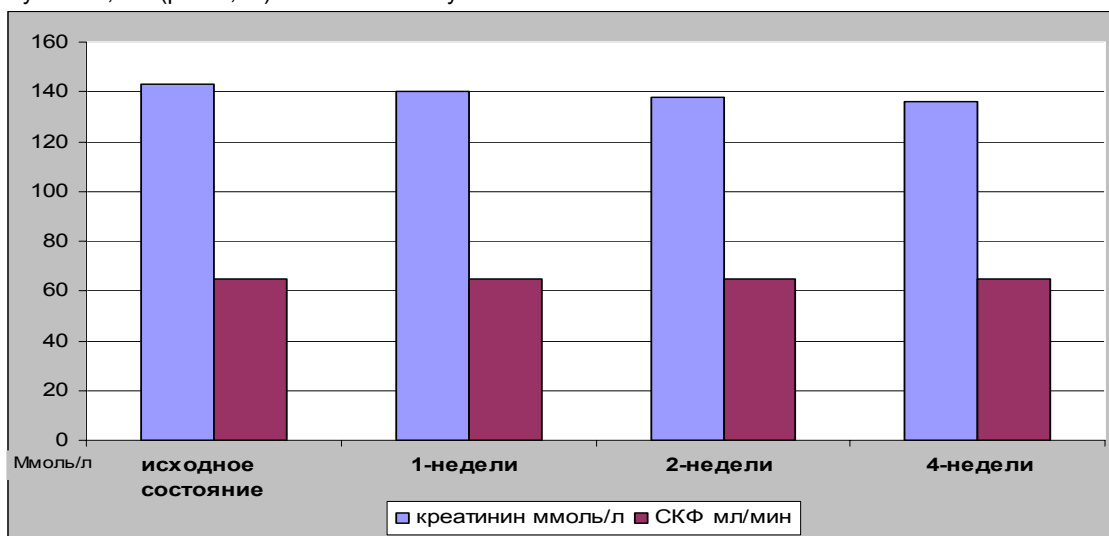


Рис.3 Динамика влияния терапии с использованием рамиприла (Кардиприл®, Ананта Медикаер, Великобритания) на уровень креатинина и СКФ

ИАПФ могут в краткосрочном периоде повышать уровень креатинина и снижать СКФ. Поэтому, отсутствие изменений следует при данном сроке наблюдения оценивать как положительный. Для оценки влияния ИАПФ на СКФ требуется более длительный период.

Зарегистрирована положительная тенденция в отношении содержания креатинина в сыворотке крови от $143,6 \pm 3,3$ ммоль/л до $135,5 \pm 2,6$ ммоль/л (p > 0,05) и СКФ, соответственно, от $66,0 \pm 1,4$ мл/мин до $68,5 \pm 1,6$ мл/мин (p < 0,05).

Больные отмечали хорошую переносимость препарата: клинически значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата не зарегистрировано, отрицательной динамики со стороны общего анализа крови (нейтропении), биохимических показателей крови (повышения активности "печеночных" ферментов (АлТ, АсТ), уровня калия также не зафиксировано (табл. 1).

Таким образом, Кардиприл® (рамиприл) компании Ананта Медикаер (Великобритания) продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность у больных с ХПБ II стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²) и положительное влияние на уровень протеинурии, что подтверждает целесообразность использования у данной категории пациентов.

Выводы

1. Использование препарата Кардиприл® (рамиприл) компании Ананта Медикаер (Великобритания) обеспечивает достижение целевого уровня АД у 76,6% больных с ХПБ II стадии при средней дозе $3,7 \pm 0,5$ мг/сут. на фоне хорошей переносимости и безопасности препарата.
2. Препарат обладает нефропротекторным эффектом, что выражается в уменьшении уровня суточной протеинурии при стабильном уровне креатинина в сыворотке крови за выбранный срок наблюдения 4 недели.

Литература

1. «Аналіз десятирічної діяльності і перспективи розвитку нефрологічної допомоги населенню України» Колесник М.О., Сайдакова Н.О., Козлюк Н.І. та ін. //Український журнал нефрології та діалізу.-2008.-1(17).-С.2-10.
2. Багрий А.Е. Новые возможности в лечении диабетической нефропатии// Ліки України.-2008.-№ 9.-С.125-126.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Зборовский С.Р. Место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в современной клинической практике // Методические рекомендации. - «Норд-Компьютер».-2005.- 36с.
4. Кутырина И.М., Михайлов А.А. Почка и артериальная гипертензия. Нефрология: Руководство для врачей.// Под ред. И.С. Тареевой. М.: Медицина. -2000- С. 164-188.
5. Лечение артериальной гипертензии с позиций новых (2007) рекомендаций Европейского общества кардиологов//Внутренняя медицина.- 2007.-№ 5.-с.5
6. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия.// Клиническая фармакология и фармакотерапия.-1997.-№4.-С.67-69.

Таблица 1
Динамика биохимических показателей, на фоне антигипертензивной терапии

Время / Показатели	Исходное состояние	В конце 4-х недель наблюдения
Гемоглобин, г/л	122,82±2,7	130,63±1,8
Билирубин, ммоль/л	15,4±2,3	16,31±1,8
АлТ, Ед/л	0,45±0,03	0,47±0,04
АсТ, Ед/л	0,32±0,05	0,37±0,08
Калий, ммоль/л	4,50±0,08	4,60±0,09
Мочевина, ммоль/л	9,22±4,45	8,89±3,87

7. Наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». «Протокол надання медичної допомоги хворим з артеріальною гіпертензією при ураженні нирок».
8. Наказ МОЗ та АМН України за № 43/454 від 10.07.2006р. «Про затвердження форми медичної облікової документації, форми звітності та інструкцій щодо їхнього заповнення з питань реєстрації пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН)».
9. Deferrì G, Ravera M, Berruti V, Leoncini G, Deferrari L, optimizing therapy in the diabetic patient with renal disease antihypertensive treatment. //J Am Soc Nephrol -2004. -N-15 (suppl 1).-P. 6-11
10. Dominguez L.J., Barbagello M., Kattah W. et la quinapril reduces microalbuminuria in essential Hypertension and in diabetic hypertensive subjects // Am. J. Hypert -1995.-N-8-P. 808-814
11. Heeg JE, De Jong PE, VanDerHem GK, DE Zeeuw D: reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme.// Kidney Int-2000.-N-32-P.78-83
12. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, England BK, Greene T, Hunsicker LG, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE, short-term effects of protein intake, blood pressure, and antihypertensive therapy on glomerular filtration rate in the modification of diet in renal disease study // J Am Nephrol -2002.-N-7-P. 2097-210
13. «Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy». The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997;349:1857—63.
14. Rossing K, Christensen PK, Hoving P, Tarnow L, Rossin P, Parving HH, Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. // Kidney Int-2000.-N-66-P.1596-1605
15. Siragy HM. AT1 and AT2 receptor in the kidney: role in health and disease. //Simin Nephrol.-2004.- N-24 – P.93-100
16. Strippoli GFM, Craid M, Deeks JJ, Scheena FP, Craing JC, Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systemic review //BMJ-2004.-N-329.-P.828-838
17. Taal MW, Brenner BM Reno protection of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists.//Kidney Int.-2000-N-57-P.1803-1817

Summary

ASSESSMENT OF RAMIPRIL INFLUENCE ON ARTERIAL PRESSURE LEVEL, PROTEINURIA INTENSITY AND FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH STAGE 2 CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

A. V. Kuryata, I. L. Karavanska.

Key words: chronic kidneys disease, arterial pressure, proteinuria, nephroprotection, Ramipril.

The progressing increase of CKD rate is observed all over the world and reaches the epidemic scales. The detection of CKD aggravation mechanisms has enabled the development of new approaches to the treatment of such patients. The competent nephroprotective therapy selection predicts more beneficial clinical course of kidney disease. The aim of the research was to estimate the effectiveness of antihypertensive Ramipril-assisted therapy in patients with arterial hypertension determined at Stage 2 CKD (GFR 60-89 ml/min/1.73m²) and its influence on daily proteinuria level and functional condition of kidneys. 30 patients (14 male and 16 female) aged from 18 to 50 years with Stage 2 CKD who obtained Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. (Great Britain) were engaged in the study. Screening group included 10 apparently healthy persons. The research lasted for 4 weeks. Blood pressure was measured by Korotkov method, heart rate, general clinical laboratory analyses, daily proteinuria, GFR (measured using the Cockcroft-Gault formula) and 12-lead ECG were monitored in all the patients. The use of Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. provides obtaining the desired blood pressure level in 76,6% of patients with Stage 2 CKD at the average dose of 3,7±0,5 mg/day against a background of good tolerance and drug safety. The nephroprotective effect was observed which was displayed in decrease of daily proteinuria level at the stable creatinine serum level. The results of research confirm the expediency of using the inhibitors of angiotensin-converting enzyme, namely Cardipril® (Ramipril) by Ananta Medicare Ltd. (Great Britain) in patients with arterial hypertension at Stage 2 CKD.

Ministry of Public Health of Ukraine

Dnipropetrovsk State Medical Academy, Dnipropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 20.11.2010 р.