

ОЦІНКА ВПЛИВУ РАМПРИЛУ НА РІВЕНЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, ВИРАЖЕНІСТЬ ПРОТЕЇНУРІЇ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК (ХХН) II СТАДІЇ

Дніпропетровська державна медична академія
Кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології
А.В. Курята, І.Л.Караванська

Наприкінці 2004 р. у світі зареєстровано 1783000 хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), з яких 1371000 (77%) одержували лікування діалізом та 412000 (23%) перенесли трансплантацію нирки [15]. Збільшення кількості хворих, яких потребують дорогої замісної терапії, призвело до виникнення серйозних економічних та організаційних проблем у більшості країн світу [1, 5]. Вивчення патогенетичних механізмів прогресування ХХН дало можливість встановити ланцюг причин погіршення функції нирок – це артеріальна гіпертензія (АГ), протеїнурія, цукровий діабет (ЦД), підвищення рівня креатиніну та зниження швидкості клубочкової фільтрації (СКФ) [2, 3, 4, 6, 15]. Виявлення механізму посилення ХХН дало можливість розробки нових підходів до лікування таких хворих з використанням медикаментозної та немедикаментозної терапії, що зумовило зменшення частоти ускладнень та швидкості прогресування ХХН і, таким чином, сприяло подовженню додіалізного періоду і, відповідно, суттєвого зменшення фінансових витрат суспільства [1].

Адекватна антигіпертензивна терапія може уповільнювати та віддаляти час настання хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. Крім зниження артеріального тиску (АТ), велике значення для попередження нефросклерозу має усунення внутрішньоклубочкової гіпертензії. Антигіпертензивні препарати, здатні зменшувати внутрішньоклубочкову гіпертензію, мають більш істотну нефропротекторну дію, ніж ті, які не впливають на внутрішньоклубочкову гіпертензію [6, 9]. За деякими спостереженнями функція нирок на фоні антигіпертензивної терапії більш стабільна у тих хворих, у яких у перші дні лікування антигіпертензивними засобами відбувається зниження внутрішньоклубочкового тиску, що клінічно проявляється перехідним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації [4].

Зменшення протеїнурії також має ренопротекторну дію [2, 11, 17]. Погіршення вираженою протеїнурією. Навпаки, її зменшення функції нирок відбувається швидше у хворих із напочатку антигіпертензивної терапії є

предиктором більш сприятливого перебігу захворювання нирок надалі [9, 11]. Протеїнурія є найбільш значущим фактором, що змінює механізми, що регулюють залежність змін ниркового кровотоку та клубочкової фільтрації від коливань артеріального тиску. Зниження протеїнурії незалежно від зміни артеріального тиску в перші 6 місяців терапії лінійно взаємопов'язане з рівнем тривалої ниркової протекції: кожні 50% зниження добової альбумінурії призводять до зниження на 45% ризику ниркової недостатності [2].

Лікування АГ у хворих із захворюванням нирок незначно відрізняється від загальноприйнятої терапії при підвищенні артеріального тиску [5, 6]. Всі класи препаратів, які зазвичай використовуються для терапії артеріальної гіпертензії, прийнятні для таких хворих [7]. Однак після розвитку хронічної ниркової недостатності ризик побічних ефектів стає особливо високим. З одного боку, це обумовлено накопиченням препаратів у циркулюючій крові через порушення їх елімінації (у тих випадках, коли препарат виводиться в основному нирками) [6], з іншого боку, антигіпертензивна терапія може посилювати ХНН у зв'язку з гемодинамічною дією препаратів: зменшенням об'єму циркулюючої крові, зниженням артеріального тиску, погіршенням ниркової гемодинаміки [5, 6, 7]. Це диктує необхідність дотримання особливої обережності під час лікування таких хворих [7].

Однією з пріоритетних груп антигіпертензивних засобів є інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), в основі антигіпертензивної дії яких лежить їхня здатність пригнічувати активність АПФ (або кінінази II) і, таким чином, одночасно впливати на функціональну активність ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем [2, 6, 14, 17]. Гальмуючи активність АПФ, інгібітори АПФ зменшують утворення ангіотензину II і в результаті послаблюють основні серцево-судинні ефекти активації ренін-ангіотензинової системи, у тому числі артеріальну вазоконстрикцію та секрецію альдостерону [6, 9, 16]. Інгібітори АПФ надають

виражену нефропротекторна дію у хворих із захворюваннями нирок та артеріальною гіпертензією, що є зменшенням протеїнурії та уповільненням зниження швидкості клубочкової фільтрації, а також пізнішими морфологічними змінами [2, 6]. Основним механізмом захисту нирок при лікуванні інгібіторами АПФ є зниження гідростатичного тиску в клубочках, обумовлене зменшенням тону аферентної артеріоли [3, 6]. Це запобігає гіперфільтрації білка та появи морфологічних змін, зумовлених внутрішньоклубочковою гіпертензією. Тонус аферентної артеріоли також зменшується, хоча й меншою мірою, ніж еферентною. Завдяки дилатації судин, що призводять під впливом ІАПФ, нирковий кровоток не погіршується, незважаючи на зниження системного АТ і значно знижується екскреція білка з сечею [10, 11, 12, 14]. Досягнутий ренопротекторний ефект ІАПФ зберігається тривало (роками) при продовженні їх прийому [2].

До групи ІАПФ входить велика кількість препаратів, які суттєво відрізняються за фармакокінетичними та фармакодинамічними характеристиками. Одним із клінічних перспективних ІАПФ є раміприл. Результати досліджень даного препарату за впливом на артеріальну гіпертензію продемонстрували ефективне зниження артеріального тиску, мікроальбумінурії. Отримані дані свідчать про нефропротекторний ефект раміприлу (дослідження NOPE; MICRO-NOPE; REIN), пов'язаний зі зниженням внутрішньоклубочкової гіпертензії, збільшенням швидкості клубочкової фільтрації, виділенням натрію та зниженням калію, зростанням загального діурезу [5, 13]. ІАПФ слід віддавати перевагу перед бета-блокаторами та дигідропіридиноними антагоністами кальцію (дослідження AASK) [5, 10, 11, 12, 13].

Мета роботи

Оцінити ефективність антигіпертензивної терапії з використанням раміприлу у хворих з артеріальною гіпертензією, обумовленою ХХН II стадії та її вплив на рівень добової протеїнурії та функціональний стан нирок.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 30 хворих (14 чоловіків та 16 жінок), у віці від 18 до 50 років (середній $34,2 \pm 2,34$ роки) з ХХН II стадії (хронічний пієлонефрит був виявлений у 12 пацієнтів (39,96%)), хронічний гломерулонефрит відповідно у 10 (33,3%), ЦД 2-го типу – у 5 (16,65%), полікістоз нирок – у 3 (9,99%), зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у діапазоні 60-90 мл/хв (середній рівень ШКФ $66,02 \pm 1,35$ мл/хв). Діагноз ХХН та стадія захворювання виставлялися згідно з класифікацією затвердженої на II національному з'їзді нефрологів України (Харків, 23-24 вересня 2005 р.) та пов'язаних із цим змін запровадження реєстрів (наказу МОЗ та АМН України № 43/45) 10.07.2006 р.) [7, 8]. Критеріями включення до дослідження були:

наявність верифікованої АГ $\geq 140/90$ мм.рт.ст., протеїнурії > 300 мг/добу $< 3,5$ г/добу, ШКФ $>60 < 90$ мл/хв, рівень гемоглобіну ≥ 110 г/л.

Критерії виключення: гіперчутливість до раміприлу або інших інгібіторів АПФ; гострий інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу в попередні 6 міс.; тяжка гіпертензія, що не піддається лікуванню (діастолічний АТ >110 мм.рт.ст. та/або систолічний АТ ≥ 180 мм.рт.ст.); виражена серцева недостатність (за NYHA III-IV функціональний клас); обструктивна уропатія; інсулінзалежний цукровий діабет; пухлини; порушення функції печінки, підвищення рівня трансаміназ: аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) більш ніж у 2 рази; гіперкаліємія; підтверджена або можлива вагітність; годування груддю.

З антигіпертензивною та нефропротекційною метою у терапію пацієнтам включали раміприл (Кардіприл®, Ананта Медікеар, Великобританія) у капсулах по 2,5 мг одноразово, вранці, натще. Дозу збільшували до 5 мг на добу під контролем АТ при неефективній терапії, через 2 тижні додатково комбінували з гідрохлортиазидом у дозі 12,5 – 25 мг на добу вранці. Термін спостереження становив 4 тижні; критерієм ефективності вважали досягнення цифр АТ $\leq 130/80$ мм.рт.ст., рекомендований для хворих з ХХН при рівні добової протеїнурії < 1 г/добу та АТ $\leq 125/75$ мм.рт.ст. при рівні добової протеїнурії > 1 г/сут. [1]

Якщо пацієнт до включення до дослідження отримував ІАПФ, його переводили на Кардіприл® (раміприл) через 2-3 доби «wash-out» періоду. У разі відсутності досягнення цільових цифр АТ на тлі раніше призначеної антигіпертензивної терапії (діуретики 29,9% блокатори повільних кальцієвих каналів – 25,5%, β -адреноблокатори – 35%) до включення до дослідження, пацієнт розглядався як з неконтрольованою АГ і Кардіприл® (раміприл) призначали додатково до цього лікування. Базисна терапія протягом терміну спостереження не змінювалася і була підібрана щонайменше за 2 тижні до включення пацієнта до дослідження та складалася з глюкокортикостероїдів, уросептиків, гіпоглікемічних препаратів. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком. У ході дослідження контролювали рівень артеріального тиску, частоту серцевих скорочень (ЧСС). Вимірювали АТ за методом Короткова у положенні сидячи після 5-хвилинного відпочинку. Повторно АТ вимірювалося через 3 хв. Якщо у двох вимірах різниця ДАТ становила понад 5 мм рт.ст., проводився додатковий вимір та вираховувалося його середнє значення. Використовували лабораторні методи обстеження: загальний аналіз крові, сечі, оцінювали добову протеїнурію, біохімічні показники крові: вміст креатиніну, білірубіну, вивчали активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ). Розраховували ШКФ за формулою

Cockcroft – Gault. Напочатку та наприкінці спостереження для оцінки морфофункціонального стану серцево-судинної системи виконували ЕКГ у 12 відведень. Оцінювали ступінь виконання хворим на приписи лікаря.

Отримані результати статистично обробляють з визначенням середніх величин (М), середньої помилки (m) та достовірності відмінності на підставі t – критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення

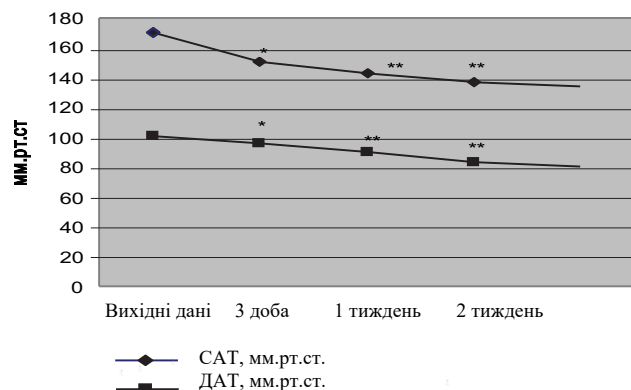
У вихідному стані середній рівень САТ становив $162,4 \pm 5,6$ мм.рт.ст., ДАТ $102,6 \pm 5,5$ мм.рт.ст., ЧСС – $77,7 \pm 31$ уд. за хв. Переважав систоло-діастолічний варіант артеріальної гіпертензії у 22 пацієнтів (73,3%), діастолічний, відповідно, у 8 (26,7%). У дослідження були включені переважно пацієнти з II ступенем АГ (< 180/110 мм.рт.ст.) – 26 хворих (86,7%), I ступінь (> 140/90 < 160/100 мм.рт.ст.) була зареєстрована у 4 пацієнтів (13,3%).

Наприкінці спостереження цільовий рівень АТ досягнуто у 23 пацієнтів (76,6%), за САТ – у 24 (78,3%), ДАТ – 25 (83,3%) при середній дозі Кардіприлу® (раміприлу) $3,7 \pm 0,5$ мг на добу.

У 54% випадків ефективність терапії була досягнута при дозі Кардіприлу® (раміприлу) 2,5 мг/добу – 13 пацієнтів, 5 мг/добу – 41%, у 22,6% – >1,0<3,5 г/сут за рахунок комбінованої терапії. У результаті дослідження зареєстровано зниження САТ на $20,4 \pm 3,8$ мм.рт.ст. ($P < 0,01$), ДАТ – на $11,6 \pm 2,8$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$) при відносному зниженні показника, відповідно, на 12,6% та 11,3%. Достовірної зміни рівня ЧСС не зареєстровано. Динаміка рівня АТ у ході дослідження представлена на рис.1.

Достовірний позитивний вплив Кардіприлу (раміприлу) за рівнем АТ зареєстровано починаючи з 3 доби, з найбільш вираженим ефектом у кінці 2 тижня, що зберігається до кінця спостереження. Через 4 тижня використання Кардіприлу® (раміприлу) зареєстровано вірогідне зменшення

Рис. 1. Вимірювання показників САТ та ДАТ на фоні лікування раміприлом (Кардіприл®, Ананта Медікеар, Великобританія)

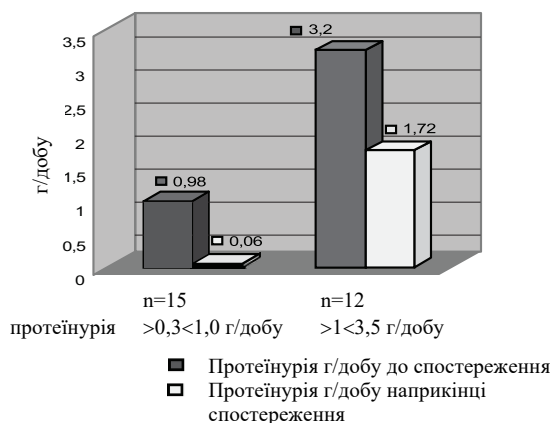


Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,01$

добової протеїнурії з $1,3 \pm 0,2$ г/добу до $0,40 \pm 0,06$ г/добу, що становило $\Delta 0,88 \pm 0,09$ г/добу ($p < 0,01$), 81,5% зниження. Отримані результати узгоджуються з літературними даними про достовірний позитивний вплив раміприлу на протеїнурію, стан ендотеліальної функції судин у хворих на цукровий діабет, артеріальну гіпертензію [5, 13].

Позитивний вплив ІАПФ виявлено у пацієнтів як у діапазоні 0,3 г/добу < 1 г/добу, так і > 1 г/добу < 3,5 г/добу (Рис 2).

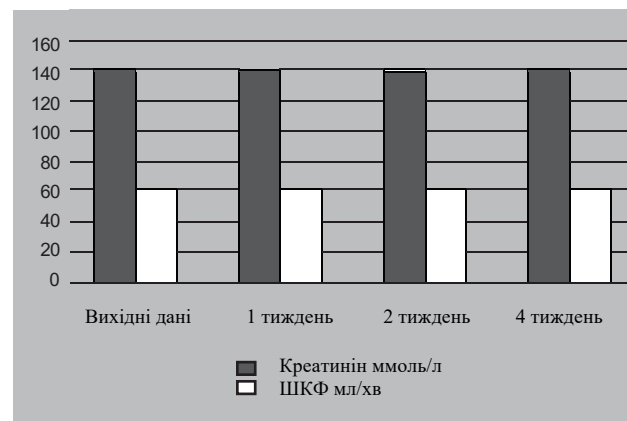
Рис. 2. Зниження протеїнурії при використанні раміприлу (Кардіприл®, Ананта Медікеар, Великобританія)



Примітка: * вірогідність відмінностей $p < 0,01$.

Зниження протеїнурії нижче порогового рівня 0,3 г/добу зареєстровано у 3 хворих (10%), при рівні < 1 г/добу і становило зменшення протеїнурії на 52,1% ($p < 0,05$), відповідно при рівні > 1<3,5 г/добу – 98,8% ($p < 0,01$). Збільшення добової протеїнурії через 4 тижні не зареєстроване в жодного хворого. За вибраний період спостереження достовірних змін з боку рівня креатиніну сироватки крові та ШКФ не виявлено (рис.3). ІАПФ можуть у короткостроковому періоді підвищувати рівень креатиніну та знижувати ШКФ. Тому, відсутність змін слідє при цьому строку спостереження оцінювати як позитивний.

Рис. 3. Динаміка впливу терапії з використанням терапії раміприлу (Кардіприл®, Ананта Медікеар, Великобританія) на рівень креатиніну та ШКФ



Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників, на фоні антигіпертензивної терапії

Час / Показники	Вихідні дані	Наприкінці 4-го тижня
Гемоглобін, г/л	122,82±2,7	130,63±1,8
Білірубін, ммоль/л	15,4±2,3	16,31±1,8
АлАТ, од/л	0,45±0,03	0,47±0,04
АсАТ, од/л	0,32±0,05	0,37±0,08
Калій, ммоль/л	4,50±0,08	4,60±0,09
Сечовина, ммоль/л	9,22±4,45	8,89±3,87

Для оцінки впливу ІАПФ на ШКФ потрібно більш тривалий період.

Зареєстровано позитивну тенденцію щодо вмісту креатиніну у сироватці крові від $143,6 \pm 3,3$ ммоль/л до $135,5 \pm 2,6$ ммоль/л ($p > 0,05$) та ШКФ, відповідно, від $66,0 \pm 1,4$ мл/хв до $68,5 \pm 1,6$ мл/хв ($p < 0,05$).

Хворі відзначали добру переносимість препарату: клінічно значущих побічних ефектів, які вимагають відміни препарату не зареєстровано, негативної динаміки з боку загального аналізу крові (нейтропенії), біохімічних показників крові (підвищення активності «печінкових» ферментів (АлАТ, АсАТ), рівня калію також не зафіксовано (табл. 1).

Таким чином, Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія) продемонстру-

вав високу антигіпертензивну ефективність у хворих на ХПХ II стадії (ШКФ > 60 мл/хв) та позитивний вплив на рівень протеїнурії, що підтверджує доцільність використання у даної категорії пацієнтів.

Висновки:

1. Використання препарату Кардіприл® (раміприл) компанії Ананта Медікеар (Великобританія) забезпечує досягнення цільового рівня АТ у 76,6% хворих з ХПХ II стадії при середній дозі $3,7 \pm 0,5$ мг/добу на тлі хорошої переносимості та безпеки препарату.
2. Препарат має нефропротекторний ефект, що виявляється у зменшенні рівня добової протеїнурії при стабільному рівні креатиніну в сироватці крові за вибраний термін спостереження 4 тижні.

Література:

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 // Метод. реком. - «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.-С67-69.
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, 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 al. 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. Renal protection of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. // Kidney Int.-2000-N-57-P.1803-1817.

Оригінальна стаття за посиланням:

<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-ramiprila-na-uroven-arterialnogo-davleniya-vyrazhennost-proteinurii-funktionalnoe-sostoyanie-pochek-u-bolnyh-s/viewer>