

Артеріальна гіпертензія у хворих із високим ризиком ураження нирок: особливості фармакотерапії

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є непростим завданням, особливо за наявності супутніх захворювань, як-от хронічна хвороба нирок (ХХН) і цукровий діабет (ЦД). Особливості сучасної медикаментозної терапії таких хворих висвітлює професор кафедри нефрології та нирково-змісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Стелла Вікторівна Кушніренко в доповіді «Терапія АГ у коморбідних пацієнтів із високим ризиком ураження нирок», яка пролунала на науково-практичній школі-семінарі «Клінічні рекомендації в загальній практиці сімейного лікаря, терапевта».



С.В. Кушніренко

Термін ХХН описує порушення структури чи функції нирок, що триває понад 3 міс і негативно впливає на стан здоров'я. До сучасних критеріїв ХХН належать: альбумінурія (рівень екскреції альбуміну (РЕА) ≥ 30 мг/добу чи співвідношення альбумін/креатинін (САК) ≥ 3 мг/моль), зміни осаду сечі, електролітні й інші порушення, зумовлені тубулярними розладами, гістологічно підтверджені аномалії та/або структурні аномалії нирок, виявлені за допомогою методів візуалізації, наявність трансплантованої нирки, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) – 60 мл/хв/1,73 м².

Згідно із сучасними рекомендаціями, ХХН класифікують залежно від причин, які спровокували її розвиток, категорії ШКФ і категорії альбумінурії (КА). Міжнародні експерти радять визначати причину ХХН з огляду на наявність/відсутність системного захворювання та його ознак у нирках із наявними/передбачуваними патологоанатомічними характеристиками. Категорії ШКФ умовно розподіляють на п'ять підгруп, де G1 – це нормальна чи висока ШКФ (≥ 90 мл/хв/1,73 м²), G2 – незначно знижена (60–89), G3a – незначно/помірно знижена (45–59), G3b – помірно/виражено знижена (30–44), G4 – виражено знижена (15–29), G5 – ниркова недостатність (<15). Традиційно ШКФ в осіб віком понад 18 років визначають за формулами СКД-ЕПІ, враховуючи рівень креатиніну та/або цистатині С, тоді як у пацієнтів, які не досягли 18 років, використовують формулу Schwartz.

Із 2012 р. обов'язковим дослідженням стало визначення КА на підставі показників РЕА чи САК. У нормі РЕА не має перевищувати 30 мг / 24 год, САК – 3 мг/моль (категорія А1). У разі РЕА 30–300 мг / 24 год або САК 3–30 мг/моль діагностують помірно підвищений рівень альбумінурії (А2), тоді як на виражено підвищений (А3) вказує зростання РЕА >300 мг / 24 год або САК >30 мг/моль. Саме за рівнями ШКФ і КА експерти Ініціативної групи з покращення глобальних наслідків захворювання нирок (KDIGO, 2012) пропонують прогнозувати перебіг ХХН.

Серед основних причин ниркової недостатності, що призводять до ХХН і зумовлюють призначення нирково-змісної терапії, перші місця стабільно утримують ЦД, АГ та гломерулонефрит. Останніми роками цей перелік доповнив новий термін – COVAN, який описує коронавірус-асоційовану нефропатію. Цей фактор, безперечно, здатний погіршувати перебіг ХХН та ініціювати її прогресування.

Головною метою в галузіванні ХХН є нормалізація артеріального тиску (АТ) за допомогою медикаментозних засобів. Гіпотензивними препаратами вибору в нефрології є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), селективний β -блокатор (ББ) небіволон і α/β -блокатор карведилол, селективний блокатор кальцієвих каналів (ББК) лерканідипін, селективний агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин, діуретики. Ці препарати не тільки знижують АТ, протеїнурію, а й допомагають захистити нирки та є метаболічно

нейтральними, тобто не мають негативного впливу на рівень ліпопротеїнів, сечової кислоти, інсуліну.

Призначаючи гіпотензивні засоби, необхідно враховувати загальну кількість ліків і сумарне антихолінергічне навантаження. За даними Європейської асоціації урологів (EAU, 2020), деякі препарати мають різний антихолінергічний ефект, тому доцільно оцінювати їхній кумулятивний вплив на когнітивну функцію. Тривале лікування антимускариновими препаратами має проводитися з обережністю в літніх пацієнтів, особливо тих, які підлягають ризику когнітивної дисфункції. Доведено, що значне антихолінергічне навантаження на нервову систему слід очікувати в разі прийому флуоксетину, амітриптиліну, діазепаму, карбідопи, карбамазепіну; на шлунково-кишковий тракт впливають атропін, фамотидин, домперидон, метоклопрамід, доперамід; на серцево-судинну систему – фуросемід, атенолол, метопролол, дигоксин, ділтіазем, ніфедипін, каптоприл.

Можливі комбінації антигіпертензивних препаратів добре відомі з практичної настанови Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2013). У рекомендаціях зазначено, що одночасне застосування ІАПФ та БРА заборонене через високу ймовірність розвитку гіперкаліємії та серцево-судинних подій.

Оновлені положення настанови ESC/ESH (2018) містять стратегію медикаментозної терапії АГ за наявності ХХН: лікування необхідно починати з призначення подвійної комбінації ІАПФ/БРА + ББК або ІАПФ/БРА + діуретик. Другим кроком є застосування потрійної комбінації ІАПФ/БРА + ББК + діуретик; на цих етапах доцільно використовувати препарати у вигляді фіксованих комбінацій. Третім кроком за умови резистентної АГ є додавання спіронолактону (25–50 мг 1 р/добу) або іншого діуретика, α -блокатора чи ББ. На будь-якому етапі слід розглядати доцільність призначення ББ за наявності таких специфічних показань, як хронічна серцева недостатність, перенесений інфаркт міокарда, молодий вік, вагітність або планування вагітності.

Професор С.В. Кушніренко наведена рекомендація KDIGO (2020) щодо контролю АТ у хворих на ХХН, які не перебувають на діаліз, незалежно від наявності/відсутності супутнього ЦД. Експерти пропонують розпочинати антигіпертензивну терапію (АГТ) із призначення ІАПФ/БРА особам із супутньою ХХН без ЦД, альбумінурією ≥ 3 мг/моль, G1–G4, А2–А3 та високим АТ. Ці самі препарати рекомендовані пацієнтам із ХХН, ЦД, альбумінурією ≥ 3 мг/моль, нормальною/низькою ШКФ (G1–G4, А2–А3) та високим АТ (ІВ). ІАПФ/БРА можуть призначатися пацієнтам із ХХН, ЦД, розрахунковою ШКФ <60 мл/хв, нормальною/низькою високим АТ. Фахівці KDIGO виступають проти одночасного призначення ІАПФ та БРА чи прямого інгібітора реніну хворим на ХХН із/без ЦД.

Наявність ЦД істотно погіршує перебіг захворювання, тому АГТ рекомендується пацієнтам із ЦД за рівня офісного АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Експерти ESC/ESH (2018)

рекомендують хворим на ЦД, які отримують медикаментозну АГТ, утримувати рівень систолічного АТ (САТ) <130 мм рт. ст. за умови доброї переносимості, але не нижче 120 мм рт. ст. Пацієнтів старшого віку (≥ 65 років) слід орієнтувати на САТ у діапазоні від 130 до <140 мм рт. ст. (ІА). Цільовий рівень діастолічного АТ (ДАТ) має бути <80 мм рт. ст., але не нижче 70 мм рт. ст. Починати лікування слід із комбінації інгібітора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із ББК або тiazидним діуретиком, тоді як одночасне застосування двох блокаторів РААС (ІАПФ та БРА) не показано.

Стратегії АГТ у разі ХХН, згідно з рекомендаціями ESC, передбачають декілька напрямів. Пацієнтам із діабетичною/недіабетичною ХХН, у яких офісний АТ перевищує ≥ 140 мм рт. ст., варто призначати медикаментозну терапію з одночасною модифікацією способу життя. САТ у хворих на діабетичну/недіабетичну ХХН слід підтримувати в діапазоні від 130 до <140 мм рт. ст., а індивідуальне лікування розпочинати залежно від його переносимості, з урахуванням функції нирок і вмісту електролітів. Експерти підкреслюють більшу ефективність блокаторів РААС, аніж інших антигіпертензивних засобів, у зниженні альбумінурії та рекомендують використовувати їх для лікування пацієнтів з АГ за наявності мікроальбумінурії/протеїнурії. Як ініціальна терапія передбачається застосування блокатора РААС із ББК/діуретиком.

У настановах ESC (2019) щодо лікування серцево-судинної патології у хворих на ЦД/предіабет підкреслюється доцільність комбінації немедикаментозних заходів із фармакотерапією при САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. У цьому випадку можна використовувати всі препарати, що знижують АТ (окрім ББ), але доказова база свідчить на користь блокаторів РААС, особливо в пацієнтів з ознаками пошкодження органів-мішеней (альбумінурія, гіпертрофія лівого шлуночка). Для контролю АТ може знадобитися комбінована терапія блокатором РААС із ББК, діуретиком, тоді як комбінація ІАПФ + БРА не застосовується. За наявності предіабету слід уникати використання ББ (окрім небіволону) та діуретиків через їхню здатність провокувати розвиток ЦД.

Особливості ведення хворих на ЦД розкривають Глобальні практичні рекомендації з гіпертензії (2020). Міжнародні експерти рекомендують таким пацієнтам призначати блокатор РААС із ББК та/або тiazидоподібний діуретик, а також статини. Зважаючи на це, доповідка звернула увагу на нову комбінацію лерканідипіну з еналаприлом – Леркамен АПФ («Берлін-Хемі АГ»). На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено дві форми препарату – Леркамен АПФ 10/10 і Леркамен АПФ 10/20, які містять 10 мг лерканідипіну та 10 або 20 мг еналаприлу відповідно. Завдяки застосуванню активним речовинам Леркамен АПФ має не тільки антигіпертензивну дію, а й нефропротекторні та кардіопротекторні властивості. Знімаючи спазм із вивідної еферентної артерії в клубочках нирок, Леркамен АПФ зменшує, а інколи й повністю

нівелює альбумінурію/протеїнурію, покращує ШКФ, знижує АТ, тобто справді ефективно захищає нирки.

Нефропротекторна дія активних речовин препарату Леркамен АПФ аналізувалася в декількох рандомізованих дослідженнях. У спільному багатоцентровому дослідженні DIAL порівнювали нефропротекторну дію в разі прийому лерканідипіну (10–20 мг/добу) та раміприлу (5–10 мг/добу) протягом 12 міс (n=277). Результати дослідження довели, що лерканідипін вірогідно краще знижує рівень мікроальбумінурії у хворих на АГ та ЦД 2 типу порівняно з раміприлом. У дослідженні DETAIL, у якому взяли участь хворі на АГ, ЦД 2 типу з ранньою діабетичною нефропатією, ШКФ <70 мл/хв/1,73 м² (n=250), було доведено, що 5-річний прийом телмісартану супроводжується більш значним зниженням ШКФ, аніж терапія еналаприлом (-17,9 vs -14,8 мл/хв/1,73 м²). Окрім цього, рівень загальної смертності, захворюваність на гострий інфаркт міокарда, інсульт, серцеву недостатність були вірогідно нижчими у хворих, які отримували еналаприл порівняно з телмісартаном.

У дослідженні RED LEVEL продемонстровано, що застосування комбінації лерканідипіну/еналаприлу асоціюється із 44% зниженням рівня САК порівняно з комбінацією еналаприлу/амлодипіну (-12,5%; p<0,05), а також кращими значеннями доплерографічного індексу судинного опору в ниркових артеріях (-11% vs -5% відповідно; p<0,05). За даними цього випробування, 12-місячний прийом лерканідипіну/еналаприлу сприяв вірогідному зменшенню рівня альбумінурії та ШКФ порівняно з терапією амлодипіном/еналаприлом. Застосування лерканідипіну/еналаприлу дало змогу зменшити поширеність мікроальбумінурії у хворих на АГ, ЦД 2 типу на 41,3% порівняно з іншими фіксованими комбінаціями (амлодипін/валсартан – 15,6%, амлодипін/периндоприл – 11,8%, верапаміл/трандолаприл – 19,2%).

Іншими раціональними комбінаціями, що можуть призначатися хворим на АГ із ХХН, є поєднання ІАПФ/БРА з діуретиком/ББК (за потреби більш значного зниження АТ), ІАПФ/БРА з моксонідином (для посилення гіпотензивної дії), ІАПФ/БРА з діуретиком (за ознак об'єм-залежного підвищення АТ), а також хворим із тахікардією варто призначати ІАПФ/БРА з ББ. Доповідка наголошала, що згідно з останніми рекомендаціями ESC (2021) хворі на COVID-19 мають продовжувати прийом блокаторів РААС за наявності відповідних показань; їхня дія є безпечною та необхідною на тлі коронавірусної інфекції.

На завершення доповіді Стелла Вікторівна нагадала вісім правил, які допоможуть знизити ризик розвитку захворювань нирок: необхідно підтримувати добру фізичну форму, регулярно вимірювати рівень цукру в крові, контролювати рівень АТ, споживати здорову їжу, підтримувати баланс рідини, не палити, не приймати регулярно безрецептурні ліки, а за наявності ≥ 1 факторів ризику регулярно проводити обстеження нирок.

Підготувала Тетяна Мажина



Леркамен® АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



Angeloni E. et al. Clin Exp Hypertens. 2015;37(5):404-410 (lercanidipine+enalapril)

Kai-Hung Cheng et al. Curr Med Res Opin. 2017;33(6): 1111 - 17 (lercanidipine)

Fici F et al. High Blood Press Cardiovasc Prev 2020 Feb;27(1):43-9 (lercanidipine+enalapril)



Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку головних серцево-судинних подій та ураження органів мішеней^{2,3,4}

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: лерканідипін, еналаприл. Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг, та еналаприлу малеату 20 мг. **Показання.** Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії лерканідипіну гідрохлоридом у дозі 10 мг. Леркамен® АПФ 10/20: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокує чальцевих каналів дігдроліридинного ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – одна таблетка один раз на день як мінімум за 15 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): Запаморочення, головний біль, кашель. Побічні реакції, що виникають нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) – див. повну інструкцію. **Виробник.** Рекордати Індустрія Кіміка е Фармачеутіка С.п.А., Італія. **Повноважний представник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження представника.** Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік, показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)¹.

1. Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РПН® УА/13568/01/01, № УА/13569/01/01 наказ МОЗ України № 228 від 11.02.2021. 2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012;6 449- 455. 3. Williams B, Mancia G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021- 3104. 4. Rump L.C Arzneimittelforschung 2010; 60(3): 124- 130.

Представництво –
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс:(044) 494 33 89

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

За ліцензією Recordati