

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

# Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией: выбор антигипертензивной терапии

**Артериальная гипертензия (АГ) – вторая по значимости после сахарного диабета независимая причина терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), риск которой возрастает с увеличением степени и продолжительности повышения артериального давления (АД). Кроме того, большое количество пациентов с сахарным диабетом болеют АГ, которая может ускорить развитие ХБП. В целом ХБП может быть причиной или следствием АГ, а у большинства больных с ХБП диагностируют АГ, и без антигипертензивной терапии у них возможно ухудшение функции почек и АГ. ХБП становится все более распространенной патологией в развитых странах мира. Она оказывает негативное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов, а ее лечение связано со значительными финансовыми расходами. С целью снижения медицинского и экономического бремени ХБП у пациентов с высоким риском заболевания почек и лиц с начальными проявлениями болезни должны проводиться терапевтические мероприятия, направленные на предотвращение или замедление возникновения и развития ХБП.**

Независимо от того, находится ли пациент в группе риска поражения почек вследствие АГ или у него уже развилась патология почек в результате АГ, сахарного диабета или других причин, как эффективный способ предупреждения повреждения или замедления развития терминальных стадий ХБП рассматривается снижение АД. В представленной статье рассмотрены данные, подтверждающие нефропротективные свойства антигипертензивных препаратов, особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

## Патофизиология поражения почек при АГ

В норме при транзитном повышении АД не происходит повреждения клубочков благодаря вазоконстрикции пре- и пост-гломерулярных артериол и поэтому внутриклубочковое гидростатическое давление не повышается. Когда механизмы саморегуляции уже не могут компенсировать влияние повышенного системного АД, в клубочках увеличивается гидростатическое давление, развивается гиперfiltrация, протеинурия и, как следствие, повреждение клубочков. При нарушении механизмов саморегуляции, которое происходит при диабетической и недиабетической ХБП, чувствительность к гипертензивному повреждению возрастает.

Патогенез гипертензивного повреждения клубочков является комплексным. Происходит гиперплазия и гипертрофия мезангиальных клеток клубочков, образуется ряд цитокинов, участвующих в процессах воспаления и избыточного образования мезангиального матрикса. Стимуляция симпатической нервной системы у пациентов с патологией почек имеет решающее значение, а активация наблюдается на ранней стадии заболевания, когда функция почек может быть не нарушена или незначительно снижена. Параллельно с симпатической нервной системой активируется ренин-ангиотензиновая система (РАС). Также на ранних стадиях почечной дисфункции отмечается эндотелиальная дисфункция. Компоненты РАС, в том числе ангиотензин II, непосредственно инициируют формирование эндотелиальной дисфункции, характеризующейся резким усилением продукции медиаторов вазоконстрикции, торможением образования эндотелиального релаксирующего фактора и продукции медиаторов фиброгенеза, которые обуславливают нарастающее ремоделирование органов-мишеней (миокард, сосудистая стенка, почки). При эндотелиальной дисфункции нарушается вазодилататорная реакция на действие оксида азота, при этом вазоконстрикция в эфферентных артериолах клубочков более выражена, чем в афферентных. Различные медиаторы симпатической нервной системы, РАС и системы эндотелина (в том числе эндотелин-1) приводят не только к повышению

внутриклубочкового давления и гиперfiltrации, но и к увеличению проницаемости макромолекул, активации фибриногенеза и оксидантного стрессу.

Протеинурия, которая представлена в основном альбуминурией, может использоваться как промежуточная конечная точка, указывающая на повышенное внутриклубочковое давление и повреждение почек, а также как маркер эффективности терапии. Протеинурия обладает прямым нефротоксическим действием – реабсорбция белка в проксимальных канальцах приводит к тубулоинтерстициальному повреждению. Микроальбуминурия является ранним маркером эндотелиальной дисфункции капиллярной сети клубочков, она (30–300 мг в сутки) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП. Темп снижения скорости клубочковой фильтрации замедляется при уменьшении протеинурии под влиянием антигипертензивной терапии. Установлено, что степень нефропротекции под действием антигипертензивной терапии зависит от выраженности первоначальной протеинурии. Уменьшение степени протеинурии в результате антигипертензивной терапии приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также замедлению прогрессирования ХБП.

Патофизиологические аспекты гипертензивного повреждения почек подтверждают, что терапевтическое вмешательство должно быть направлено на снижение нагрузки давлением, уменьшение трансмиссии давления почечному микроциркуляторному руслу, а также препятствовать локальным механизмам, опосредующим тканевое повреждение. При этом антигипертензивная терапия должна не только контролировать АД, но и в соответствии с современными рекомендациями минимизировать протеинурию.

## Целевые уровни АД и протеинурии

АГ является решающим фактором прогрессирования ХБП любой этиологии, поэтому адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Снижение уровня АД ниже порога саморегуляции, вероятно, предотвращает злокачественный нефросклероз и терминальную стадию ХБП у больных с неосложненной АГ, тогда как у пациентов с ХБП для предупреждения/замедления повреждения почек требуется значительно большее снижение АД. Согласно международным рекомендациям у больных с неосложненной АГ целевым является уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст., у пациентов с сахарным диабетом или ХБП – менее 130/80 мм рт. ст. У пациентов с ХБП и протеинурией >1 г/сут целесообразно достижение более низких значений АД (<125/75 мм рт. ст.). Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation)

представило важные аргументы в пользу рекомендаций более жесткого контроля АД у больных сахарным диабетом 2 типа для улучшения почечных исходов, показав отсутствие J-образной кривой при систолическом АД менее 110 мм рт. ст.

Кроме снижения АД до целевых уровней, ведущее значение в предупреждении повреждения почек имеет контроль протеинурии в динамике. Экскретируемые с мочой белки, прежде всего альбумин, непосредственно индуцируют процессы фиброгенеза в почечной ткани, особенно в тубулоинтерстиции. Мониторинг протеинурии при ХБП и достижение целевого значения отношения альбумин/креатинин <500–1000 мг/г указано в качестве другой цели антигипертензивной терапии. Кроме того, для оценки прогрессирования ХБП контролируют также показатели липидного обмена, уровень гликемии и др.

Назначение медикаментозной антигипертензивной терапии пациентам с АГ способно снизить риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения даже при достижении контроля факторов риска, например АД, и регрессе других органных поражений может отрицательно сказываться на прогнозе. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мер.

## Антигипертензивные стратегии с позиций нефропротекции

Стратегия нефропротекции представляет собой комплекс медикаментозных вмешательств, направленных на замедление прогрессирования поражения почек и предупреждение или замедление темпов развития ХБП.

Как известно, к антигипертензивным препаратам первого ряда относят ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов и мочегонные средства. Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющее большинство пациентов нуждается в комбинированной терапии. Так, для достижения целевого АД при неосложненной АГ часто требуется не менее двух антигипертензивных препаратов. Три или более препарата часто необходимы для достижения более низких уровней целевого АД у пациентов с сахарным диабетом или ХБП. Комбинированная терапия может назначаться на старте лечения при значениях систолического АД на ≥20 мм рт. ст. выше целевого уровня у пациентов с сахарным диабетом или с ХБП. Нефропротекция при применении антигипертензивных препаратов может



А.Н. Беловол

осуществляться посредством двух механизмов: снижение АД и воздействие на внутрипочечные механизмы повреждения, такие как клубочковое давление и протеинурия.

Эффект снижения АД является общим для всех антигипертензивных препаратов. Все лекарственные средства этой группы, эффективно контролируя АД, в той или иной степени снижают протеинурию и стабилизируют фильтрационную функцию почек. Однако установлены отличия в плане выраженности нефропротективного действия между различными классами антигипертензивных препаратов, а также между отдельными представителями в рамках определенных классов (табл. 1). Из существующих ныне групп антигипертензивных препаратов наиболее выраженными нефропротективными свойствами обладают ИАПФ и БРА.

В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ пациенты с микроальбуминурией или протеинурией должны получать ИАПФ или БРА (уровень доказательств А). В некоторых случаях возможно назначение ИАПФ в комбинации с БРА. Для достижения целевого уровня АД большинству пациентов требуется комбинированная терапия, включающая диуретик (уровень доказательств А) (при нарушении азотовыделительной функции почек – петлевой диуретик) и/или блокатор кальциевых каналов (БКК). Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса (уровень доказательств В). В настоящее время особую актуальность имеет поиск эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов для профилактики микроальбуминурии.

## Препараты, ингибирующие РАС

Постулируется, что в дополнение к увеличенному клубочковому давлению повышенная проницаемость клубочков для макромолекул, активация фиброгенеза и повышение окислительного стресса способствуют повышению влияния РАС на почки. ИАПФ и БРА ингибируют РАС, а их эффекты на предупреждение или замедление прогрессии болезни почек хорошо изучены. Результаты многочисленных клинических исследований показали, что ИАПФ и БРА являются эффективными в снижении

Продолжение на стр. 52.

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, И.И. Князькова, д.м.н., кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

## Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертензией: выбор антигипертензивной терапии

Продолжение. Начало на стр. 51.

АД, замедлении прогрессирования диабетической и недиабетической болезни почек, снижении протеинурии независимо от типа заболевания почек, а также риска ХБП. Предполагается, что благоприятное влияние ИАПФ и БРА на функцию почек обусловлено дополнительными факторами, кроме их влияния на АД. Таким образом, в рекомендациях предпочтение отдается ИАПФ или БРА при составлении схемы антигипертензивной терапии больным с диабетической или недиабетической болезнью почек с протеинурией. Для достижения целевых уровней АД при необходимости следует добавить мочегонные средства, БКК или β-адреноблокаторы (см. ниже).

Перспективным направлением в области использования блокады РАС в лечении пациентов с АГ и ХБП является изучение эффективности представителя нового класса антигипертензивных препаратов – прямых ингибиторов – алискирена, который продемонстрировал выраженное нефропротективное действие при добавлении к БРА.

### Мочегонные средства

Перегрузка объемом внеклеточной жидкости как результат задержки натрия является одной из главных причин АГ при болезни почек. Действие мочегонных средств прежде всего связано с уменьшением реабсорбции натрия в почечных канальцах, а увеличение выделения натрия и изменение объема внеклеточной жидкости приводят к снижению АД. Диуретики потенцируют антигипертензивные эффекты ИАПФ и БРА посредством повышения активности ренина и снижения объема жидкости, благодаря чему пациенты с АГ становятся более чувствительными к действию этих агентов. В исследованиях по оценке прогрессирования диабетической и недиабетической болезни почек большинство пациентов получали мочегонные средства дополнительно к ИАПФ или БРА. В одногодичном рандомизированном исследовании, дизайн которого был

разработан специально для определения влияния базисного лечения диуретиками на микроальбуминурию у больных с сахарным диабетом и АГ, установлено, что базисная терапия мочегонными средствами была эквивалентна базисной терапии ИАПФ. Предполагается, что влияние базисной терапии мочегонными средствами на микроальбуминурию в этом исследовании, возможно, зависело от патофизиологического увеличения системного натрия, характерного для пациентов с АГ и сахарным диабетом.

В исследовании ADVANCE показано, что добавление к стандартной терапии комбинации ИАПФ и индапамида позволяет предупредить развитие и прогрессирование почечных осложнений у больных с сахарным диабетом независимо от уровня исходного АД.

В целом рекомендации по применению мочегонных средств в комбинации с ИАПФ или БРА у пациентов с ХПН являются частью стратегии, направленной на достижение целевого уровня АД. При сохранной почечной функции (скорость клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) показано назначение тиазидных диуретиков 1 раз в сутки. Доказано, что гидрохлоротиазид в малых дозах (≤25 мг) не оказывает негативных метаболических воздействий, в связи с чем эти препараты могут эффективно применяться в лечении больных сахарным диабетом с АГ. Тиазидные диуретики неэффективны при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в этом случае преимущество имеют петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), назначаемые 1-2 раза в сутки.

У всех пациентов, получающих диуретики, следует проводить мониторинг АД, контролировать скорость клубочковой фильтрации и концентрацию калия в сыворотке крови.

### Блокаторы кальциевых каналов

БКК – мощные вазодилататоры, как и ИАПФ, способны улучшить функцию эндотелия у пациентов с АГ. БКК являются весьма эффективными антигипертензивными препаратами, они имеют

различные свойства, способствующие нефропротекции, а их влияние на развитие и прогрессирование повреждения почек хорошо известно. БКК являются весьма неоднородной группой антигипертензивных препаратов, для которых отмечены существенные различия по влиянию на протеинурию и другие маркеры прогрессирования болезни почек. БКК можно подразделить на два больших подкласса (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые препараты), которые также различаются по нефропротективным свойствам в рамках одного подкласса (табл. 2).

Факторы, с помощью которых можно объяснить эти различия, включают разное внутрисочечное распределение различных кальциевых каналов, а также разную степень влияния на проницаемость клубочковой мембраны, снижение транскапиллярного давления и почечную ауторегуляцию.

В исследованиях по изучению влияния недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов на протеинурию и другие показатели прогрессирования патологии почек у пациентов с сахарным диабетом в целом продемонстрированы положительные результаты. В 6-летнем исследовании, в котором больных с диабетической болезнью почек рандомизировали на прием ИАПФ, недигидропиридинового БКК (верапамил или дилтиазем) или β-адреноблокатора, ежегодная скорость снижения клиренса креатинина была наибольшей в группе, получавшей β-блокаторы, при отсутствии различий между группами, получавшими ИАПФ и БКК. Несмотря на одинаковое снижение АД во всех группах, протеинурия снижалась подобным образом лишь в группах, получавших ИАПФ и БКК. Также продемонстрировано, что добавление верапамила к ИАПФ приводит к аддитивному снижению протеинурии у больных с диабетической нефропатией, хотя в другом долгосрочном исследовании эти благоприятные свойства верапамила не подтверждены. Следовательно, добавление недигидропиридинового БКК к ИАПФ или БРА снижает АД и замедляет прогрессирование диабетической нефропатии. В ряде рекомендаций отмечено, что такая комбинация также может быть рассмотрена при недиабетической болезни почек.

В отличие от недигидропиридиновых БКК у дигидропиридиновых более ранних поколений, таких как амлодипин и нифедипин, не отмечено положительного влияния на протеинурию и функцию почек у больных сахарным диабетом или недиабетической болезнью почек. Тем не менее предполагается, что в отличие от обычных дигидропиридиновых БКК у новых представителей этого класса (в частности, манидипин и др.) имеются преимущества по влиянию на функцию почек.

### Бета-адреноблокаторы

В нескольких исследованиях, которые были проведены до широкого внедрения ИАПФ в клиническую практику, показано, что β-адреноблокаторам свойственны некоторые нефропротективные свойства. В свете современных рекомендаций β-адреноблокаторы могут быть назначены пациентам с патологией почек только при наличии таких показаний: перенесенный инфаркт миокарда, стабильная стенокардия, сердечная недостаточность.

### Применение спираприла при патологии почек

**Фармакокинетические особенности спираприла.** В настоящее время создано огромное количество оригинальных ИАПФ и их генериков. Среди ИАПФ выделяется несколько препаратов, активные диацидные метаболиты которых выводятся не только через почки, но и с калом (подклассы Iв (моэксиприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл) и II (трандолаприл) по L. Orie, 1999). Очевидно, что при длительном применении эти ИАПФ безопаснее, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией. Так, активный метаболит ИАПФ спираприла – спираприлат – элиминируется как через почки, так и через печень. В норме почечная и печеночная экскреция спираприла осуществляется в равных соотношениях. При нефропатии доля печеночной элиминации увеличивается, что препятствует кумуляции препарата.

Изучение фармакокинетики спираприла в дозе 6 мг/сут проведено у четырех групп больных АГ с различной величиной клиренса креатинина (от 126 до 11 мл/мин). Длительность исследования составила 4 нед. Определение концентрации препарата в крови проводилось через 4 ч, 24 ч и 28 дней после приема спираприла. Хотя при этом было доказано статистически достоверное увеличение максимума концентрации (C<sub>max</sub>) и площади под кривой «концентрация

Таблица 1. Влияние антигипертензивных препаратов разных классов на показатели функции почек (В.И. Подзолков и соавт., 2003)

Класс ЛС	СКФ	ЭПП	ПК	СПС	ВКД	Экскреция альбумина
Диуретики (кроме индапамида)	↓	↓	↓	↑	↑	↑
β-адреноблокаторы	↔↓	↔↓	↔↓	↔↓	?	?
β-адреноблокаторы	↔↑	↔↑	↔↑	↓	?	?
БКК	↑	↑	↑↔	↓	↓↔	↓↔
ИАПФ	↔	↑	↓↔	↓	↓	↓
БРА	↔	↑	↓↔	↓	↓	↓

Примечание: БКК – блокаторы кальциевых каналов; ВКД – внутриклубочковое давление; ЛС – лекарственные средства; ПК – почечный кровоток; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СПС – сопротивление почечных сосудов; ЭПП – эффективный почечный плазмоток.

Таблица 2. Сравнение почечных эффектов наиболее изученных антигипертензивных препаратов (ИАПФ и БКК) при патологии почек (R. Wenzel, 2006)

	Сопротивление афферентных артериол	Сопротивление эфферентных артериол	ПП	СКФ	ФФ	Альбуминурия/протеинурия
ИАПФ	↓	↓↓↓	↑	↔	↓	↓↓
БКК ДГП ранних поколений	↓↓↓	↓	↑↑	↑	↑↑	↓
Манидипин, эфонидипин	↓↓	↓↓	↑	↔	↓	↓
Не-ДГП	↓↓	↓↓	↑	↔	↓	↓

Примечание: ДГП – дигидропиридины; ПП – почечный плазмоток; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФФ – фильтрационная фракция.

Таблица 3. Ингибирование активности АПФ при максимальной и минимальной концентрации спираприла после однократной дозы препарата и в условиях постоянной концентрации

Группа (средний клиренс креатинина)	Однократная доза		Постоянная концентрация	
	4 ч после приема	24 ч после приема	24 ч после приема	4 ч после приема
I (102 мл/мин)	94*	53	45	92*
II (63 мл/мин)	93*	40	37	92*
III (32 мл/мин)	93*	83*	71*	93*
IV (17 мл/мин)	91*	87*	84*	94*

\* p<0,01 по сравнению с исходными данными.

Таблица 4. АД пациентов в положении сидя после 4 недель лечения спираприлом

Группа (средний клиренс креатинина)	АД, мм рт. ст.	
	Исходно	После 4 недель лечения
I (102 мл/мин)	157/103	145*/89*
II (63 мл/мин)	166/103	160/91*
III (32 мл/мин)	166/103	144*/87*
IV (17 мл/мин)	163/101	140*/84*

\* p<0,01 по сравнению с исходными значениями.

препарата в плазме — время» (AUC) в соответствии со снижением скорости клубочковой фильтрации, не удалось обнаружить достоверного увеличения минимума концентрации препарата в плазме (C<sub>min</sub>) как после однократного приема дозы спираприла (6 мг), так и при постоянных концентрациях его в плазме после 4 недель лечения спираприлом. Таким образом, нет доказательств существенной кумуляции препарата даже у пациентов с клиренсом креатинина ниже 20 мл/мин.

Дополнительной особенностью этого исследования являются данные о том, что степень ингибирования АПФ (табл. 3) и снижения АД (табл. 4) поддерживалась во всех диапазонах функции почек как при разовой дозе спираприла, так и при лечении им при постоянной его концентрации в крови. Так, в условиях постоянной концентрации был отмечен достоверно более высокий уровень ингибирования АПФ во время как максимума, так и минимума концентрации препарата у пациентов с более тяжелым поражением почек. Однако изменений функции почек не выявлено.

Авторы сделали вывод о возможности применения спираприла у больных с ХБП.

Большое клиническое значение имеет продолжительность антигипертензивного действия ИАПФ. Выведение спираприла осуществляется в 2 этапа с начальным периодом полувыведения, равным 1,5-2,2 ч и конечным — 30-40 ч. Такой длительный период полувыведения из плазмы крови вследствие медленного высвобождения спираприлата из соединения с АПФ обуславливает длительное — более 24 ч — сохранение его антигипертензивного действия, что позволяет назначать этот препарат один раз в сутки и увеличивает приверженность больного лечению. При тестировании эффективности различных доз препарата — от 3 мг/сут до 24 мг/сут — установлено, что оптимальной является доза 6 мг/сут, дальнейшее увеличение которой не приводит к существенному приросту антигипертензивного эффекта.

Для сравнительной оценки эффективности антигипертензивных препаратов Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) США рекомендует определять так называемое *trough/peak ratios* (Т/Р) — отношение конечного и пикового АД (то есть АД, измеренного непосредственно перед приемом следующей дозы антигипертензивного средства и на пике действия препарата). В этой связи представляет интерес сравнительное 6-недельное исследование спираприла с эналаприлом. В целом степень снижения АД была следующей: на 13/7 мм рт. ст. (по сравнению с плацебо) для эналаприла и на 12/10 мм рт. ст. для спираприла. Больше снижение диастолического АД при лечении спираприлом было статистически достоверным (p<0,01). Особенностью этого исследования было определение отношения Т/Р как показателя действия препаратов. Для спираприла в дозе 6 мг отношение Т/Р составило 83%, для эналаприла в дозе до 10 мг — 71%. При увеличении дозировки эналаприла до 20 мг отношение Т/Р возросло до 82%, а соответствующее сравнительное значение для 6 мг спираприла составило 84%. Спираприл в стандартной дозировке 6 мг дает удовлетворительное отношение Т/Р, превышающее уровень, достигаемый при лечении эналаприлом. В этом исследовании также подтверждено еще одно практическое преимущество спираприла — отсутствие необходимости титрования или динамического

регулирования дозы для достижения оптимального антигипертензивного эффекта спираприла.

Таким образом, спираприл имеет длительный период полувыведения (30-40 ч) без риска кумуляции и может быть применен у пациентов с АГ и ХБП, у которых его осторожное применение в дозе 3 мг в сутки допустимо даже при значительно сниженном клиренсе креатинина (в пределах 10-30 мл/мин). Существенных изменений фармакокинетики спираприла также не отмечено у больных с хроническими заболеваниями печени с клинически значимым нарушением ее функции. В связи с хорошим профилем безопасности спираприлу следует отдавать предпочтение перед другими ИАПФ у пациентов старших возрастных групп с полиорганной патологией. Отличительной особенностью препарата является отсутствие необходимости титрования дозы.

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость спираприла. Так, в открытом многоцентровом исследовании, выполненном в Германии, с участием 5 тыс. больных с мягкой, умеренной и тяжелой АГ изучалась эффективность спираприла в фиксированной дозе 6 мг в сутки. Период наблюдения составил 12 недель. Установлено снижение АД со 176/100 до 147/85 мм рт. ст. Выраженность гипотензивного действия спираприла была прямо пропорциональной величине исходного АД. Так, у больных с АД 140-159/90-94 мм рт. ст. — систолическое АД снизилось на 12 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 7 мм рт. ст.; у больных с АД 160-179/95-104 мм рт. ст. — соответственно на 23 и 14 мм рт. ст., с тяжелой АГ (АД > 180/105-114 мм рт. ст.) — на 34 и 21 мм рт. ст. Положительный антигипертензивный эффект продемонстрирован в более чем 80% случаев, при этом хорошая и очень хорошая переносимость препарата отмечена в 95,3% случаев.

В открытом проспективном многоцентровом исследовании КВАДРИГА (КВАДРОприл И Гипертония Артериальная), в котором участвовало 535 больных с систолическим АД 140-179 мм рт. ст. и/или диастолическим АД 100-109 мм рт. ст., спираприл назначался в виде монотерапии (в фиксированной дозе 6 мг при однократном приеме в сутки) или в комбинации с гидрохлоротиазидом (у 52% больных) в течение 12 недель. Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность спираприла (АД снижалось в среднем с 160/98 до 133/83 мм рт. ст., p<0,01). По данным суточного мониторинга АД, на фоне лечения спираприлом наблюдалось равномерное снижение величин суточного, дневного и ночного АД, то есть сохранялся правильный суточный ритм АД. Продемонстрировано, что спираприл осуществляет адекватный контроль АД в утренние часы; хорошо известно, что подъем АД в утренние часы повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Частота нежелательных явлений при приеме спираприла составила 8,7%, ни в одном случае отмены препарата не потребовалось. Таким образом, в исследовании КВАДРИГА продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность (у 48,1% пациентов применялась монотерапия) и хорошая переносимость спираприла.

**Влияние на внутрисердечную гемодинамику.** ИАПФ, с одной стороны, оказывают вазодилатирующее действие благодаря блокаде превращения ангиотензина I в ангиотензин II, являющийся одним из самых мощных вазоконстрикторов (вторым после эндотелина), с другой —

препятствуют разрушению кининов — тканевых сосудорасширяющих гормонов. ИАПФ обладают выраженным гипотензивным эффектом, в основе которого лежит снижение общего и локального почечного периферического сопротивления, и благоприятно действуют на внутрисердечную гемодинамику, преимущественно расширяя выносящую артериолу почки. Уменьшение постгломерулярной вазоконстрикции вызывает снижение давления и замедление скорости клубочковой фильтрации, а уменьшение почечного сосудистого сопротивления приводит к повышению почечного кровотока. Чем больше увеличивается почечный кровоток, тем меньше снижается скорость клубочковой фильтрации. Этот механизм отчасти компенсирует снижение фильтрационного давления в клубочках. Особо следует отметить, что ИАПФ снижают протеинурию вне зависимости от снижения системного АД, благодаря чему они замедляют развитие склероза почечной ткани. Эффективность ИАПФ в нормализации внутрисердечной гемодинамики была доказана в экспериментальных моделях на крысах.

**Применение спираприла при ХБП.** В клинических исследованиях, проводившихся с применением различных препаратов из ИАПФ у больных с недиабетической ХБП, было убедительно показано замедление прогрессирования ХБП при различных уровнях скорости клубочковой фильтрации, а также значительное снижение протеинурии, более выраженное при потере белка свыше 3 г/сут.

С точки зрения органопротективного воздействия у пациентов с АГ и почечной дисфункцией при приеме спираприла продемонстрировано достоверное улучшение течения болезни. Так, в 4-недельном исследовании изучено влияние 6 мг/сут спираприла на величину АД и почечную функцию у 49 больных АГ с различной стадией ХБП; клиренс креатинина колебался от 80 до 30 мл/мин. Во время лечения у 48% больных было отмечено снижение диастолического АД до 90 мм рт. ст. или на 10 мм рт. ст. и более от исходного, при этом нарушений почечной функции в группах больных с клиренсом креатинина 30-79 мл/мин и 30 мл/мин не отмечено.

В исследовании J. Shohat и соавт. изучена антигипертензивная эффективность и влияние на функцию почек монотерапии спираприлом в дозе 6 мг/сут, БКК в дозе 5 мг/сут и их комбинации у пациентов с АГ со сниженной функцией почек (содержание креатинина в сыворотке крови 1,5-3 мг%). Длительность исследования составила 3 месяца. Нормализация АД зарегистрирована у 38% пациентов, получавших монотерапию спираприлом, и у 71% больных в группе комбинированной терапии спираприлом и исадипином. При этом спираприл в виде монотерапии и в комбинации с исадипином не влиял на скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток.

В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 60 больных АГ с хронической почечной недостаточностью проведено сравнение эффективности спираприла (в дозе 6 мг/сут), БКК исадипина (в дозе 5 мг/сут) и их комбинации (спираприл 3 мг/сут + исадипин 2,5 мг/сут) на величину АД и функцию почек. Длительность исследования составила 21 месяц. Было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии перед монотерапией обоими препаратами в отношении снижения АД, однако не выявлено различий в плане

влияния проводимой терапии на почечную функцию.

**Влияние на функцию почек у пациентов с сахарным диабетом.** В исследовании с участием 120 больных мягкой и умеренной АГ в сочетании с сахарным диабетом и нарушенной функцией почек продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность спираприла в дозе 6 мг/сут и существенное улучшение функции почек: достигнуто достоверное уменьшение уровня креатинина крови (с 1,3±0,05 до 1,2±0,08 мг/дл, p<0,05) и увеличение клиренса креатинина (с 65,0±2,9 до 73,4±5,2 мл/мин, p<0,01) при отсутствии сдвигов уровней глюкозы и калия в крови; систолическое АД в среднем снизилось на 24,2±2,7 мм рт. ст. и диастолическое АД — на 12,2±1,3 мм рт. ст. Это исследование подтвердило результаты других испытаний применения спираприла у больных АГ с диабетической нефропатией, проведенных ранее, в одном из которых через 6 месяцев постоянного лечения спираприлом (однократно 6 мг/сут) у больных АГ с сопутствующей диабетической нефропатией наблюдалось достоверное снижение фракционного клиренса альбумина (в среднем на 25,5%) и уменьшение 24-часовой экскреции альбумина (почти на 29,6%, p<0,05). Авторы исследования заключили, что двойной путь элиминации спираприла у больных АГ и диабетической нефропатией обеспечивает безопасность длительного применения препарата у больных с нарушенной функцией почек. Нефропротективное действие спираприла проявляется также в улучшении выделительной функции почек и снижении альбуминурии.

В Шотландском исследовании, включавшем 34 больных АГ и диабетической болезнью почек, продемонстрировано высокую эффективность и безопасность спираприла у больных с терминальными стадиями ХБП (скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин).

#### Заключение

Снижение АД до целевых уровней оказывает нефропротективное действие и, таким образом, имеет важное значение для улучшения функции почек у больных АГ. Существует ряд механизмов, участвующих в патогенезе повреждения почек, а некоторые антигипертензивные препараты дополнительно к снижению АД могут оказывать нефропротективные эффекты. В соответствии с современными рекомендациями ИАПФ или БРА должен быть обязательным антигипертензивным препаратом в схеме лечения пациентов с АГ с диабетической и недиабетической ХБП. Добавление мочегонных средств, антагонистов кальциевых каналов, а в ряде случаев и β-блокаторов к терапии ингибитором РАС также считается рациональной стратегией по снижению АД и сохранению функции почек. Имеются данные о том, что использование комбинации ИАПФ и БРА у больных с выраженной протеинурией может обладать дополнительными преимуществами по сравнению с монотерапией. Вместе с тем ИАПФ представляют собой гетерогенный класс соединений, и, возможно, некоторые представители этого класса лекарственных средств могут быть более предпочтительны у больных с ХБП. На значение спираприла пациентам с АГ с диабетической и недиабетической хронической болезнью почек терапевтически оправданно, поскольку наряду со значительным антигипертензивным действием он обладает выраженными нефропротективными свойствами.

Список литературы находится в редакции.