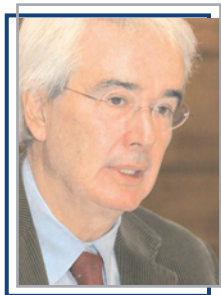


Защищая почки и другие органы-мишени: как уменьшить повреждение органов-мишеней с помощью эффективной антигипертензивной и противодиабетической терапии

23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
VANCOUVER HYPERTENSION 2010
 Vancouver, Canada • September 26-30, 2010
 Global Cardiovascular Risk Reduction



Научный конгресс Международного общества гипертензии (IHS) проводится раз в 2 года; в 2010 г. он проходил с 26 по 30 сентября в г. Ванкувере (Канада). Являясь платиновым спонсором этого глобального события в области кардиологии, компания Boehringer Ingelheim поддержала проведение ряда научных заседаний и организовала сателлитный симпозиум «Контроль кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиометаболическим синдромом», на котором наиболее авторитетные эксперты из Северной Америки, Европы и Азии обсуждали значение контроля артериального давления (АД) в контексте ведения пациентов высокого кардиоваскулярного и кардиометаболического риска. Профессор Л. Руилопе (Испания) продемонстрировал, как с помощью адекватной антигипертензивной и гипогликемической терапии можно уменьшить повреждение органов-мишеней.

— На сегодня доказано, что развитию кардиоваскулярных и почечных заболеваний способствуют одни и те же факторы риска, а усугубление почечной недостаточности сопровождается повышением суммарного кардиоваскулярного риска. Таким образом, путем сохранения функции почек можно одновременно защитить сердце и головной мозг, и наоборот, коррекция факторов кардиоваскулярного риска позволяет защитить почки.

В 2007 г. эксперты Европейского общества гипертензии (ESH) разработали консенсус по нефропротекции, а следовательно, и кардиоваскулярной протекции на разных этапах кардиометаболического континуума (рис. 1).

Первыми сигналами повышенного риска повреждения почек являются регипертензия и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) / метаболический синдром. Чем раньше будет начата коррекция этих состояний, тем с большей вероятностью можно будет предотвратить или замедлить развитие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД). У пациентов с уже диагностированными АГ и СД лечение направлено на профилактику развития микроальбуминурии и дальнейшего снижения почечной функции, что равнозначно профилактике сосудистых событий и кардиоваскулярной смертности.

Недавно были опубликованы результаты масштабного метаанализа, проведенного Консорциумом по прогнозированию исходов хронической болезни почек (CKDPC, 2010) и охватившего более 1 млн человек — участников 21 исследования. В результате было установлено, что риск смерти не зависел от расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), если последняя находилась в пределах 75–105 мл/мин/1,73 м², и повышался при более низких значениях СКФ. Соотношение альбумина и креатинина в моче (А/К) ассоциировалось с риском смерти линейно и без порогового эффекта. СКФ <60 мл/мин/1,72 м² и А/К ≥1,1 мг/ммоль (10 мг/г) были независимыми предикторами повышенной общей смертности и смертности от кардиоваскулярных причин. Таким образом, определение обоих показателей почечной функции (СКФ и А/К) можно использовать для оценки риска, а также установления диагноза и уточнения стадии хронической болезни почек (ХБП).

Исследователи из Нидерландов установили, что у пациента с микроальбуминурией эффективно замедлить снижение СКФ можно только при условии раннего начала терапии, в то время как лечение, инициированное на поздних стадиях, позволяет лишь ненадолго отсрочить необходимость в диализе (рис. 2). Медикаментозное лечение таких больных подразумевает контроль АД и гликемии, при необходимости — назначение статина и ацетилсалициловой кислоты.

У пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию, предикторами прогрессирования микроальбуминурии в макроальбуминурию (протеинурию) являются недостаточный контроль систолического и диастолического АД, гипергликемия, гиперурикемия и более высокие значения экскреции белка с мочой на момент начала лечения (Redon et al., 2002).

Наша справка

Профессор Луис Мигель Руилопе в настоящее время является заведующим отделением гипертензии Больницы им. 12 октября (г. Мадрид, Испания) и доцентом кафедры внутренней медицины Университета Комплутенсе (г. Мадрид).

После окончания учебы в Мадридском университете Л. Руилопе работал в Фонде им. Хименеса Диаса, где защитил диссертацию по нефрологии. Научно-исследовательские интересы Л. Руилопе лежат в области артериальной гипертензии

и патологии почек. Благодаря своей высокой квалификации он был назначен членом Совета по болезням почек при кардиоваскулярных заболеваниях, входящего в состав Американской ассоциации сердца. Профессор Л. Руилопе является членом Научного совета Международного общества гипертензии, а также международным членом Совета по исследованию высокого артериального давления.

В последние годы Л. Руилопе принимал участие в ряде масштабных исследований, таких как HOT, INSIGHT, SCOPE и CONVINCЕ, являясь членом Руководящих комитетов.

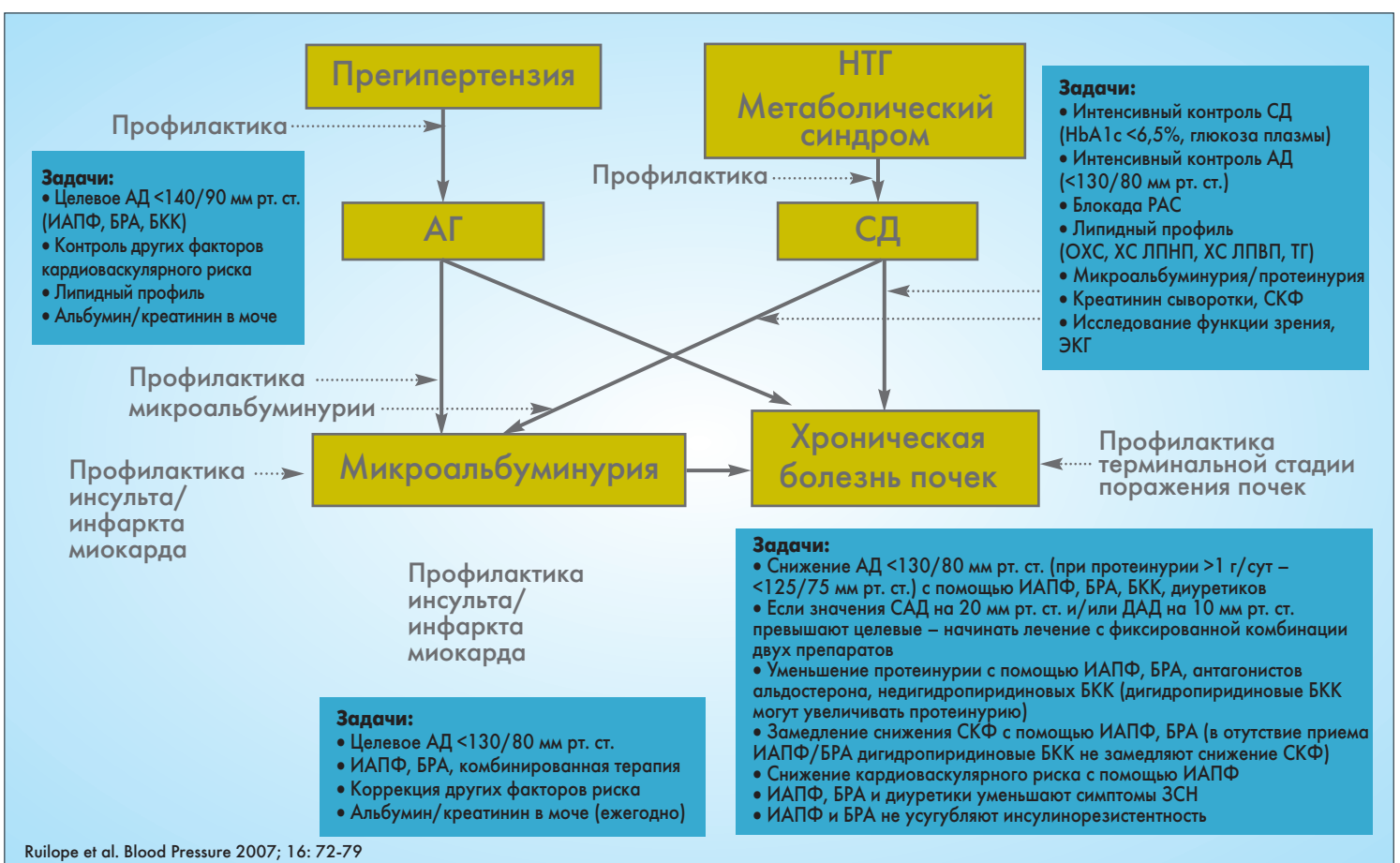
В разные годы профессор Л. Руилопе участвовал в работе других многочисленных комитетов, в том числе Комитета по присуждению наград Совета по высокому артериальному давлению (этот пост он занимал более 2 лет), а в настоящее время является членом Совета по исследованию высокого артериального давления.

Р. Руилопе входит в состав редакционной коллегии журналов Blood Pressure и Journal of Hypertension и является заместителем главного редактора журнала Current Hypertension Reports.

Таблица. Рекомендованные дозы в зависимости от степени нарушения почечной функции*, в % от суточной дозы

Степень нарушения почечной функции	Регион	Ингибиторы ДПП-4			Другие пероральные сахароснижающие препараты			Инъекционные препараты	
		ситаглиптин	вилдаглиптин	саксаглиптин	метформин	тиазолидинионы	производные сульфонилмочевины	миметики ГПП-1	инсулин
ХБП 1-2 ст.	США	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%
	ЕС	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
ХБП 3 ст.	США	50%		50%	100%	100%	100%	С осторожн.	100%
	ЕС	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Противопоказан	100%	100%	Не рекоменд.	Мониторинг
ХБП 4 ст.	США	25%		50%	Противопоказан	100%	Противопоказаны [#]	С осторожн.	Мониторинг
	ЕС	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Противопоказан	100%	Противопоказаны [#]	Не рекоменд.	Мониторинг
ХБП 5 ст.	США	25%		50%	Противопоказан	100%	Противопоказаны [#]	Не рекоменд.	Мониторинг
	ЕС	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Не рекоменд.	Противопоказан	100%	Противопоказаны [#]	Не рекоменд.	Мониторинг

Примечания: * Использование не по показаниям не учитывалось. По данным экспертных обзоров, метформин широко используется у пациентов с ХБП 3-5 ст., а производные сульфонилмочевины — у больных ХБП 5 ст., несмотря на противопоказания. [#]Противопоказаны длительно действующие препараты, например глимепирид.



Ruilope et al. Blood Pressure 2007; 16: 72-79

Рис. 1. Нефропротекция на разных этапах кардиометаболического континуума

Cardio, vascular & metabolic FOCUS – НОВАЯ постоянная рубрика, в которой мировые эксперты будут делиться своим опытом ведения пациентов высокого сосудистого риска. Приверженность к лечению, пути достижения целей терапии, лечение тяжелой гипертензии, ведение «трудных» пациентов – обсуждение этих и других актуальных вопросов ищите в следующих номерах «ЗУ».

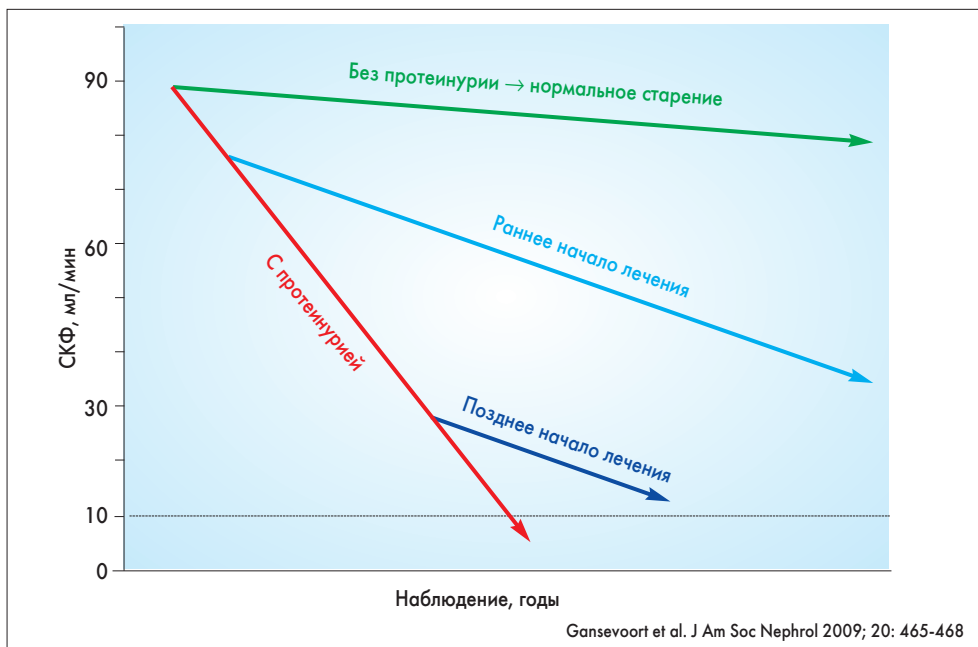


Рис. 2. Снижение СКФ с годами у больного с протеинурией и у пациента с нормальным уровнем экскреции белка с мочой

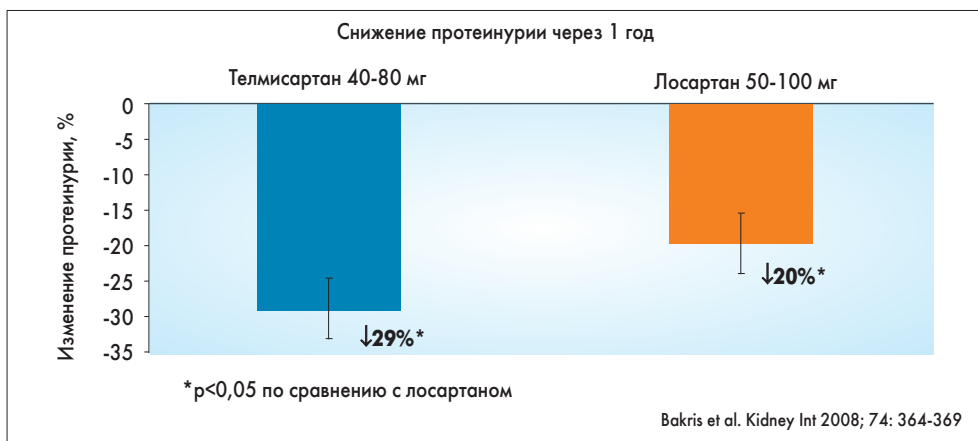


Рис. 3. Исследование AMADEO: у 860 пациентов с СД 2 типа телмисартан снижал протеинурию в большей степени, чем лосартан

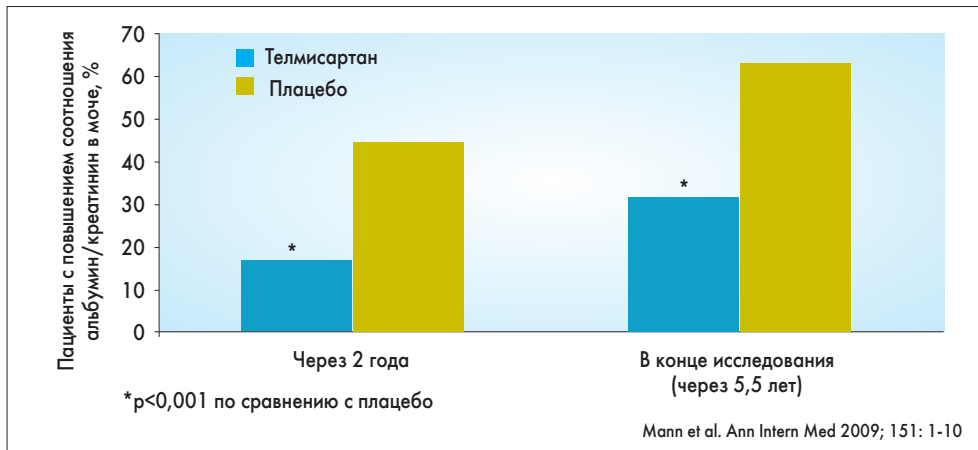


Рис. 4. Исследование TRANSCEND: телмисартан замедляет развитие протеинурии

По данным 10-летнего наблюдения участников исследования UKPDS, строгий контроль гликемии у больных СД позволяет снизить риск микрососудистых осложнений и почечной недостаточности на 24% (Holman et al., 2008). Однако

по мере прогрессирования ХБП выбор препаратов для лечения СД становится все более ограниченным. Как видно из таблицы, уже на третьей стадии ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) большинство противодиабетических препаратов

не рекомендуются или противопоказаны; исключением являются тиазолидиндионы, а именно пиоглитазон (розиглитазон в ЕС больше не используется). В связи с этим большие надежды возлагаются на новый перспективный препарат группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) линаглиптин, характеризующийся уникальной среди глиптинов энтерогепатической экскрецией (с почками выводится <5%). Все остальные ингибиторы ДПП-4 экскретируются преимущественно почками, вследствие чего требуют титрации дозы или не рекомендованы у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью.

Отсрочить появление микроальбуминурии у пациентов с кардиометаболическим синдромом можно с помощью препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему (РАС). В исследовании BENEDICT у больных АГ и СД 2 типа, имеющих нормоальбуминурию на момент включения, после 4 лет терапии ингибитор АПФ трандолаприл снижал риск развития микроальбуминурии на 53% по сравнению с плацебо, причем этот эффект проявлялся уже после 6 мес лечения (Ruggenenti et al., 2004). Нефропротекторное действие трандолаприла сопровождалось кардиопротекторным эффектом, который реализовался в снижении риска развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ на 66% после 4,5 лет лечения (Ruggenenti et al., 2008). На сегодня доказано, что ГЛЖ является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении кардиоваскулярного риска и смертности.

В исследовании LIFE было подтверждено, что выраженность микроальбуминурии и риск кардиоваскулярных событий находятся в тесной корреляции. В этом исследовании блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) лосартан достоверно снижал выделение белка с мочой по сравнению с β-блокатором атенололом; различия в пользу лосартана нарастали на протяжении 5 лет терапии. Уменьшение микроальбуминурии в группе лосартана сопровождалось снижением частоты кардиоваскулярных событий и случаев смерти.

У пациентов с уже развившейся микроальбуминурией главной задачей является отдаление манифестации клинически явной нефропатии. Возможности профилактики развития нефропатии у пациентов с СД 2 типа были убедительно показаны в исследовании INNOVATION, в котором изучался БРА телмисартан. После 2,5 лет терапии в группах приема телмисартана в дозах 40 и 80 мг/сут частота перехода микроальбуминурии в протеинурию составила 22,6 и 16,7% соответственно, в то время как в группе плацебо она достигла 49,9% (p<0,0001 для обеих доз телмисартана по сравнению с плацебо). Следует подчеркнуть очень благоприятный показатель NNT (в данном случае – количество пациентов, которым необходимо назначить телмисартан для предотвращения 1 случая прогрессирования микроальбуминурии в протеинурию), составивший всего 3,7 и 3,0 для телмисартана 40 и 80 мг соответственно (Makino et al., 2007).

При развитии протеинурии усилия врача должны быть направлены на как можно большее ее снижение. В этом отношении не все представители группы БРА способны оказывать

выраженный протекторный эффект. Так, в исследовании AMADEO с участием 860 больных СД 2 типа лосартан 50-100 мг значительно уступал телмисартану 40-80 мг в эффективности снижения протеинурии после 1 года лечения (рис. 3). Таким образом, наличие протеинурии у пациента следует расценивать как дополнительный аргумент в пользу назначения телмисартана как БРА выбора.

Наиболее убедительные данные о нефропротекторных свойствах телмисартана были получены в масштабном исследовании TRANSCEND, участие в котором приняли около 6 тыс. пациентов, не переносивших ингибиторы АПФ из-за их побочных эффектов. После 2 лет лечения и в конце исследования количество пациентов с прогрессированием микроальбуминурии в протеинурию было значительно меньше в группе телмисартана (рис. 4). Нефропротекторный эффект этого препарата сопровождался достоверным снижением общего риска сосудистых событий (Mann et al., 2010). Следует отметить условность названия группы участников исследования TRANSCEND, не принимавших телмисартан, группой плацебо, так как на самом деле эти пациенты получали современную стандартную терапию.

Больным СД 2 типа, которые также имеют АГ, для достижения целевых значений АД часто приходится назначать комбинированную антигипертензивную терапию, которая в большинстве случаев включает, помимо ингибитора РАС, современный блокатор кальциевых каналов (БКК). Первые доказательства целесообразности такой комбинации были получены в исследовании ACCOMPLISH с амлодипином. Тем не менее при включении БКК в схему комбинированной антигипертензивной терапии возникает вопрос о переносимости лечения. Речь идет прежде всего о таком побочном эффекте дигидропиридиновых БКК, как отеки нижних конечностей. Они развиваются вследствие того, что БКК вызывают дилатацию артериол, не оказывая влияния на вены, из-за чего жидкость начинает выходить в перикапиллярное пространство. Препараты группы БРА, оказывающие дилатирующий эффект как на артериолы, так и на вены, позволяют практически нивелировать этот побочный эффект БКК.

На конгрессе Европейского общества кардиологии (ESC, 2010) были представлены результаты интересного экспериментального исследования, в котором использовалась доклиническая модель АГ (Peti-Peterdi, 2010). Авторы продемонстрировали, что амлодипин блокирует кальциевые каналы L-типа приносящей артериолы почечного клубочка и вызывает ее дилатацию, при этом тонус выносящей артериолы не изменяется. В итоге амлодипин повышает внутриклубочковое давление и фильтрацию, что не способствует сохранению почечной функции. Телмисартан, блокируя констрикторное действие ангиотензина II, вызывает дилатацию как эфферентной, так и афферентной артериолы. Таким образом, присоединение телмисартана к амлодипину позволяет снизить внутриклубочковое давление и фильтрацию и получить максимальный нефропротекторный эффект.

Подготовил **Алексей Терещенко**



Єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладень¹⁻²

Посилання: 1. ONTARGET Investigator. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547-1559. 2. Lacourciere Y et al. A multicenter, 14 week study of telmisartan and ramipril in patients with mild-to-moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring Am J Hypertens 2006; 19, 104-112.

Представництво компанії «Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05. Інформація для поширення серед лікарів, під час конференцій. Будь ласка, дивіться інструкцію для медичного застосування препарату. Реєстраційне свідоцтво: UA/2681/01/01, UA/0465/01/02

Сила та захист