

Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия



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

Мы продолжаем публиковать наиболее интересные доклады, прозвучавшие на конгрессе Международного общества гипертензии (ISH), который проходил с 26 по 30 сентября 2010 года в г. Ванкувере (Канада). Почка выступает одновременно и «причиной», и «жертвой» артериальной гипертензии (АГ). С одной стороны, высокое артериальное давление (АД) является ключевым патогенетическим фактором, способствующим снижению почечной функции, а с другой – наличие заболевания почек является одной из распространенных недооцениваемых причин резистентной АГ. Поэтому терапия АГ рассматривается как наиболее важное вмешательство в лечении всех форм хронической болезни почек (ХБП).

В ходе сателлитного симпозиума «Контроль кардиоваскулярного риска у пациентов с кардиометаболическим синдромом», прошедшего в рамках конгресса ISH-2010 при поддержке платинового спонсора – компании Boehringer Ingelheim, профессор Дж. Бакрис (США) представил последние данные по эпидемиологии ХБП и рассмотрел основные проблемы, с которыми неизбежно сталкиваются клиницисты при ведении пациентов с ХБП и АГ.



Как определить наличие ХБП?

В настоящее время большинство клинических лабораторий вместо креатинина сыворотки (или в дополнение к нему) определяют расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) как более информативный показатель почечной функции. Оценку СКФ следует дополнять определением уровня экскреции с мочой белка или, что более предпочтительно, альбумина.

Несмотря на усовершенствование лабораторной диагностики, результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что большинство случаев ХБП остаются недиагностированными. В исследовании Wen (2008) с участием почти полумиллиона человек, проходивших стандартный профилактический осмотр, ХБП была выявлена у 12%, причем только 4% из имеющих ХБП знали о наличии у них этого заболевания.

У пациентов с ХБП риск смерти от кардиоваскулярных заболеваний в несколько раз выше по сравнению с лицами без ХБП; особенно опасным является сочетание ХБП с АГ.

сегодня имеют около 1 млрд человек. К 2025 г. это число предположительно увеличится до 1,6 млрд преимущественно за счет населения развивающихся стран.

В 1999-2006 гг. распространенность АГ среди взрослых граждан США составила 43,4%; примерно такая же картина наблюдается во многих странах Западной Европы. Более высокая частота АГ определялась у больных в возрасте старше 60 лет – 68-80% по сравнению с 25% у пациентов в возрасте 20-39 лет, а также у больных с более высоким индексом массы тела (60% при ИМТ ≥ 35 vs 32% при ИМТ 23 кг/м^2). В 1999-2004 гг. около половины пациентов с АГ знали о наличии у них этого заболевания, из них менее половины получали антигипертензивную терапию, причем более чем у 30% АД на фоне лечения не контролировалось. Данная тенденция к неудовлетворительному контролю АД наблюдается во всех странах мира.

В исследовании KEEP (2008) было показано, что эффективность контроля АД у пациентов с ХБП значительно ниже, особенно у больных, страдающих также СД. Показатели распространенности (86,2%), осведомленности о наличии (80,2%) и лечения (70,0%) АГ среди участников этого исследования были высокими, однако уровень контроля АД был низким (13,2%). Процент больных с неконтролируемым АД увеличивался с повышением стадии ХБП.

Какое АД имеет большее значение – систолическое или диастолическое?

На сегодня существует основанный на большом массиве данных консенсус, что более выраженное влияние на риск кардиоваскулярных событий и прогрессирование поражения почек оказывает систолическое артериальное давление (САД). В уже упомянутом исследовании KEEP

под неконтролируемым АД у большинства больных подразумевалось повышенное САД.

Целевое САД у пациентов с ХБП составляет $<130 \text{ мм рт. ст.}$ ($<125 \text{ мм рт. ст.}$ при наличии протеинурии $>1 \text{ г/сут.}$). Следует помнить о том, что офисное АД как предиктор неблагоприятных исходов почечных и кардиоваскулярных заболеваний уступает амбулаторному мониторингованию АД. Это в особенности справедливо для ХБП, так как для этой патологии характерно отсутствие ночного снижения АД (тип non-dipper) и более высокое центральное (аортальное) АД по сравнению с периферическим (брахиальным).

Можно ли считать микроальбуминурию конечной точкой в клинических исследованиях?

К почечным факторам кардиоваскулярного риска относят микроальбуминурию (МАУ)

Наша справка

Джордж Л. Бакрис – профессор медицинского факультета Чикагского университета, директор Центра гипертензии при Институте диабета (штат Иллиной, США).

Профессор Дж. Бакрис является главным редактором American Journal of Hypertension и входит в состав редакционной коллегии 14 различных журналов в области артериальной гипертензии и болезни почек, включая такие авторитетные издания, как Nephrology, Dialysis & Transplantation, Hypertension, American Journal of Hypertension и Journal of Nephrology. Доктор Дж. Бакрис является автором 200 статей и книжных глав, посвященных прогрессированию хронической болезни почек и диабетической нефропатии.

На протяжении последних лет профессор Дж. Бакрис специализируется на диагностике и лечении артериальной гипертензии, особенно осложненных или рефрактерных случаев. Кроме того, он имеет большой опыт лечения пациентов с заболеваниями почек, связанными с сахарным диабетом.

Научно-исследовательская работа профессора Дж. Бакриса посвящена изучению генетических и других маркеров прогрессирования хронической болезни почек и повышенного кардиоваскулярного риска, а также оценке влияния различных антигипертензивных препаратов на функциональное состояние артерий. Доктор Дж. Бакрис принимал участие в работе многих национальных комитетов, включая Объединенный национальный комитет по профилактике, диагностике и лечению высокого артериального давления (JNC) и Комитет по клинико-практическим руководствам Американской диабетической ассоциации (ADA).

Эпидемиология ХБП

Распространенность ХБП продолжает увеличиваться во всем мире. Основными, но не единственными причинами ХБП являются АГ и сахарный диабет (СД). Наличие ХБП ассоциируется с повышением кардиоваскулярного риска. Кроме того, кардиоваскулярный риск увеличивается пропорционально падению СКФ после того, как СКФ снизится $<60 \text{ мл/мин.}$

По данным последнего общенационального реестра США NHANES (1999-2006), распространенность ХБП I-IV стадий составила 26 млн человек среди популяции около 200 млн (постоянных жителей США в возрасте 20 лет и старше); из них ХБП III-IV стадии имели 65,3%. Среди больных СД и АГ распространенность ХБП была значительно выше (37 и 26% соответственно) по сравнению с лицами, не имеющими этих заболеваний (11 и 8% соответственно). На протяжении периода 1994-2006 гг. распространенность ХБП I-IV стадий в общей популяции увеличилась на 30%.

На сегодня идентифицировано множество факторов риска развития и прогрессирования ХБП, причем большинство из них одновременно являются таковыми в отношении кардиоваскулярных заболеваний (табл.).

Как показал анализ участников системы медицинского страхования Medicare (США) за 1999-2000 гг., наличие ХБП повышает риск развития инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и атеросклеротического поражения периферических артерий примерно в такой же степени, как и СД. Таким образом, в отношении кардиоваскулярного риска ХБП III стадии и выше можно считать эквивалентом СД.

Роль артериальной гипертензии

АГ – ведущая причина развития и прогрессирования диабетической и недиабетической ХБП. Мировая популяция становится старше, а возраст является известным фактором риска развития АГ, СД и ХБП. Высокое АД ($>140/90 \text{ мм рт. ст.}$)

Таблица. Биомаркеры ХБП

Иницирующие факторы	Традиционные факторы и маркеры прогрессирования	Новые факторы и маркеры прогрессирования
Пол, возраст, этническая принадлежность, ХБП в семейном анамнезе, СД, метаболический синдром, состояние гиперфильтрации, высокая нормальная экскреция альбумина с мочой, дислипидемия, нефротоксины, первичное заболевание почек, урологические расстройства, кардиоваскулярные заболевания	Этническая принадлежность, протеинурия, АГ, высокое потребление белка с пищей, ожирение, анемия, дислипидемия, курение, нефротоксины, кардиоваскулярные заболевания	Асимметричный диметиларгинин (ADMA), фактор роста фибробластов (FGF)-23, фосфаты, паратиреоидный гормон, адреномедуллин, натрийуретический пептид типа А (ANP), N терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), белок печеночного типа, связывающий свободные жирные кислоты (L-FABP), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), апопротеин А IV типа, адипонектин, генетический полиморфизм

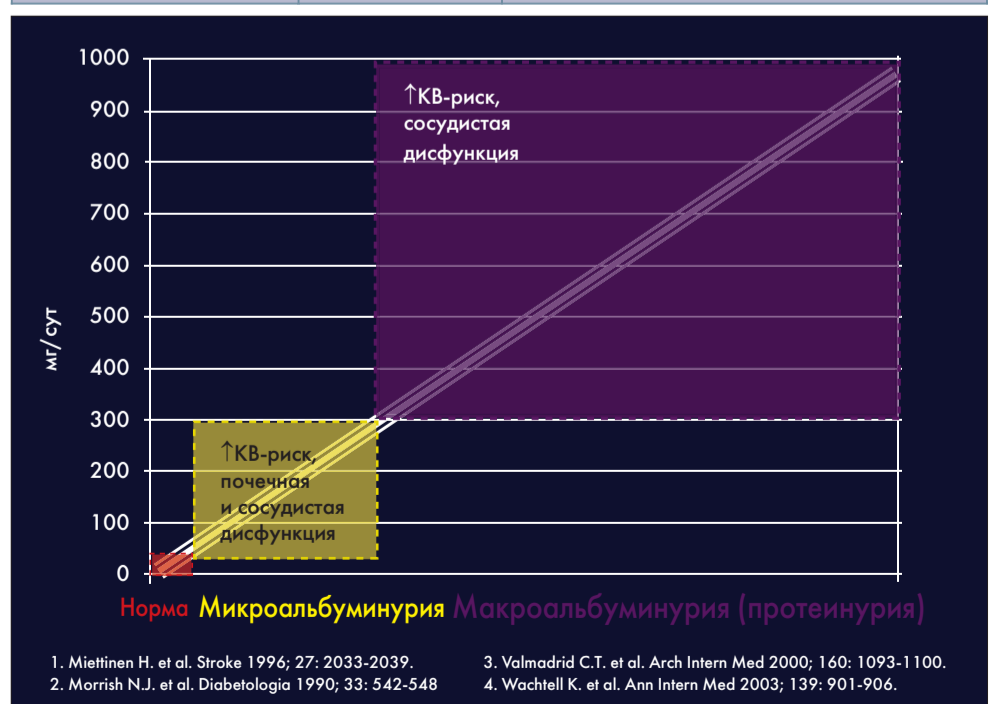


Рис. Кардиоваскулярный риск и наличие почечной и сосудистой дисфункции

и СКФ <60 мл/мин. Термин «микроальбуминурия» появился около 30 лет назад. Сегодня одни авторы считают, что он утратил свою актуальность, в то время как другие предлагают повысить статус МАУ до ключевого маркера для всеобщего скрининга заболеваний почек.

На протяжении последнего десятилетия лабораторные тесты на МАУ используются для выявления пациентов с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, терминальной стадии почечной недостаточности и диабетической нефропатии; в клинических исследованиях МАУ широко применяют как суррогатный маркер исходов. Однако в настоящее время появляется все больше данных о том, что использование МАУ как почечной конечной точки в клинических исследованиях преувеличивает искаженную картину эффективности лекарственных препаратов.

В различных по дизайну исследованиях повышенные уровни экскреции белка с мочой, в том числе в диапазоне МАУ (соотношения альбумина и креатинина в моче – А/К – 30-300 мг/г), ассоциировались с повышенным риском неблагоприятных исходов в будущем. К таким исходам относятся общая смертность, инфаркт миокарда, явная нефропатия, удвоение креатинина сыворотки и терминальная стадия почечной недостаточности. Тем не менее снижение А/К с 30-300 до <30 мг/г или предотвращение повышения А/К со значений <30 мг/г до 30-300 мг/г неправомерно считать эквивалентом долгосрочной пользы в отношении любых клинически значимых почечных исходов. Доказательства этому были получены в многочисленных исследованиях, преимущественно проведенных с участием больных СД 1 и 2 типа, но также и у пациентов с недиабетическим поражением почек.

Изначально считалось, что развитие МАУ у больных СД 1 типа является высокопредиктивным в отношении развития явной нефропатии в будущем. Однако 23-летнее наблюдение за такими больными не подтвердило этого предположения: риск прогрессирования почечной недостаточности составил 25% у пациентов с МАУ и 8% у больных с нормоальбуминурией на момент включения; различие было статистически недостоверным вследствие широкого доверительного интервала и малой выборки (Messent, 1992). В ходе более поздних исследований было установлено, что МАУ при СД 1 типа является очень динамическим процессом с частой спонтанной регрессией в нормоальбуминурию – в 58% случаев на протяжении 6 лет наблюдения (Perkins, 2003; Bello, 2007).

По данным Vlassara (2009), на скорость экскреции белка с мочой оказывает влияние множество факторов, включая избыточный вес и ожирение, пол, возраст, отдаленный воспалительный процесс и прием лекарственных препаратов. Однако наиболее важным является факт того, что развитие выраженного повреждения почек (ХБП III-V стадии) не обязательно требует прогрессирования МАУ в протеинурию; более того, терминальная стадия поражения почек может развиваться на фоне нормоальбуминурии (Perkins, 2010).

В различных исследованиях с участием больных СД 2 типа и АГ было продемонстрировано, что с помощью назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) можно предотвратить прогрессирование МАУ в протеинурию. Однако на сегодня отсутствуют проспективные исследования, в которых было бы доказано, что медикаментозное воздействие на МАУ способно влиять на риск значимых клинических событий независимо от снижения АД.

! Как указывается в последних редакциях клинических руководств авторитетных медицинских организаций, таких как NICE (2009), а также по мнению руководящих органов здравоохранения, включая FDA США (2009), изменение МАУ неправомерно считать суррогатным маркером прогрессирования нефропатии.

В целом полученные на сегодня данные свидетельствуют о том, что МАУ следует определять у всех пациентов, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска, включая компоненты метаболического синдрома, признаки ХБП и отягощенный семейный анамнез по заболеваниям почек. Цель этого исследования – выявление больных с повышенными уровнями системного воспаления и сердечно-сосудистого риска.

Часто после снижения у таких пациентов АД <140/90 мм рт. ст. с помощью любых антигипертензивных препаратов МАУ регрессирует в нормоальбуминурию. Выраженность МАУ уменьшается особенно эффективно при использовании β-блокаторов и блокаторов РАС, а также при снижении АД <130/80 мм рт. ст.

По сравнению с МАУ протеинурия (макроальбуминурия) играет значительно большую роль в сердечно-сосудистом континууме (рис.). Снижение протеинурии с помощью антигипертензивной терапии позволяет получить клинические преимущества, выходящие за рамки снижения АД как такового, что было убедительно продемонстрировано в таких масштабных исследованиях, как AASK, RENAAL и IDNT.

Выбор антигипертензивного препарата у пациентов с ХБП

У пациентов с повышенным риском развития или уже установленным диагнозом ХБП контроль АД является необходимым условием для замедления прогрессирования нефропатии. Не менее важной мишенью терапии является протеинурия как достоверный фактор прогрессирования поражения почек.

Большинство пациентов с ХБП и АГ нуждаются в комбинированной терапии для достижения целевых уровней АД. У больных с АГ и протеинурией, ассоциированной с заболеванием почек, особенно эффективными являются препараты, воздействующие на РАС, так как они одновременно снижают АД и протеинурию. Снижение протеинурии на >30% по сравнению с первоначальным уровнем в первые 6-12 мес терапии у пациентов с ХБП является предиктором благоприятных отдаленных почечных и сердечно-сосудистых исходов. Уменьшение уровней протеинурии может замедлять прогрессирование поражения почек и улучшать клинические исходы даже у больных ХБП с нормальным АД.

! У пациентов с АГ, страдающих СД и/или ХБП I-IV стадии, все современные руководства рекомендуют начинать лечение с ингибитора АПФ (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) в комбинации с диуретиком для достижения целевого АД <130/80 мм рт. ст.

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, например амлодипин или нифедипин, применяемые в монотерапии у пациентов с выраженной нефропатией, не только не оказывают нефропротекторного действия, а наоборот, могут усугублять повреждение почек, несмотря на снижение АД (протеинурия в таких случаях не снижается, а иногда повышается). Поэтому при ХБП III-V стадий дигидропиридиновые блокаторы

кальциевых каналов можно назначать только в комбинации с препаратом, подавляющим активность РАС, – ИАПФ или БРА.

Следует ли использовать комбинированную блокаду РАС (ИАПФ + БРА) для замедления прогрессирования ХБП на поздних стадиях? На сегодня ответ на этот вопрос пока не получен. Пролить свет на данную проблему может текущее рандомизированное двойное слепое исследование VA NEPHRON-D, в котором оценивается влияние комбинации лосартана и лизиноприла по сравнению с лизиноприлом в монотерапии на прогрессирование ХБП у пациентов с СД и протеинурией. Результаты исследования ожидается получить в 2012 г.

Безопасность терапии блокаторами РАС у пациентов с ХБП

Вскоре после начала терапии ИАПФ или БРА может происходить снижение СКФ и/или повышение креатинина сыворотки с последующей стабилизацией данных показателей в пределах 2 мес лечения; в случае отмены препаратов уровни СКФ и креатинина быстро возвращаются к первоначальным. Этот функциональный по своей природе ответ обусловлен физиологией почек и ее зависимостью от РАС. Утрата почечной массы у пациентов с ХБП сопровождается нарушением ауторегуляторной способности сохраненных сосудов; в частности, внутриклубочковое давление начинает прямо коррелировать с изменением системного АД. У некоторых пациентов нарушения выражены настолько, что почечные сосуды становятся полностью пассивными и любые колебания системного АД сопровождаются пропорциональным изменением внутриклубочкового давления. Это объясняет тот факт, что даже незначительное повышение АД может оказывать существенное воздействие на прогрессирование поражения почек.

Указанный механизм также позволяет понять, почему у больных АГ с ХБП чаще повышается уровню креатинина при снижении у них АД. Нарушенная способность прегломерулярных сосудов расширяться в ответ на антигипертензивную терапию приводит к избыточному снижению внутриклубочкового давления. Это изменение почечной функции является гемодинамическим и не означает наличия структурных повреждений почек. У многих пациентов долгосрочный контроль АД ассоциируется с улучшением почечной функции благодаря восстановлению ауторегуляции.

Почечная дисфункция, сопровождающая антигипертензивную терапию, является результатом снижения АД и не зависит от используемого препарата. ИАПФ и БРА ассоциируются с этим осложнением, так как любое уменьшение внутриклубочкового давления вследствие снижения АД будет усугубляться одновременной вазодилатацией эфферентной части гломерулярного кровотока.

Повышение креатинина >30% в первые 2 мес после начала терапии блокаторами РАС является показанием к отмене данных препаратов. Существует ряд заболеваний, при которых использование ИАПФ и БРА может ускорять снижение почечной функции. К ним относятся значительный (>70%) двусторонний стеноз почечных артерий и односторонний стеноз при единственной функционирующей почке, а также поликистозная болезнь почек. При невозможности коррекции этих патологических состояний рекомендуется использовать другие классы антигипертензивных препаратов.

Применение блокаторов РАС может вызывать азотемический ответ при состояниях абсолютного (гастроэнтерит, агрессивный диурез, недостаточное питье) или эффективного (умеренная и тяжелая застойная сердечная недостаточность) снижения циркулирующего объема жидкости. В случае гиповолемии препарат необходимо отменить; возобновление терапии возможно только после восполнения объема внеклеточной жидкости.

! К сожалению, снижение СКФ и повышение креатинина после начала терапии блокаторами РАС иногда рассматриваются как неблагоприятный побочный эффект или маркер какого-либо заболевания. Это может показаться алогичным, однако у пациентов с нарушенной функцией почек раннее повышение уровня креатинина сыворотки после назначения ИАПФ или БРА ассоциируется с благоприятными отдаленными почечными исходами (Bakris, 2000), что свидетельствует в пользу постоянной терапии таких больных.

Использование ИАПФ и БРА у пациентов с ХБП может ассоциироваться с гиперкалиемией. При повышенных концентрациях креатинина сыворотки многие клиницисты склонны реагировать даже на незначительные повышения сывороточных уровней калия путем немедленной отмены этих препаратов, не принимая каких-либо мер, направленных на минимизацию данного осложнения. Более того, некоторые врачи вообще не начинают терапию блокаторами РАС только на основании гиперкалиемии. Такой подход является неприемлемым, так как чем выше стадия ХБП, тем больше пользы приносит ИАПФ и БРА.

Для снижения риска развития гиперкалиемии прежде всего необходимо пересмотреть список лекарственных средств, которые принимает больной, и по возможности исключить препараты, способные нарушать выведение калия (как правило, это нестероидные противовоспалительные препараты). Пациент должен находиться на гипокалиемической диете. Эффективно снизить гиперкалиемию можно с помощью диуретиков. У больных с креатинином сыворотки <1,8 мг/дл можно использовать тиазиды, однако при более тяжелой почечной недостаточности требуется назначение петлевых диуретиков. При ХБП с метаболическим ацидозом (бикарбонаты <20 мЭкв/л) показано назначение бикарбоната натрия. Определенный эффект на гиперкалиемию может оказать снижение дозы ИАПФ или перевод на другой препарат этой группы, метаболизм которого полностью не зависит от почечной экскреции. По данным Bakris и соавт. (2000), у пациентов с начальными стадиями ХБП использование БРА оказывает менее выраженный эффект на повышение калия сыворотки по сравнению с применением ИАПФ.

Подводя итоги, хотелось бы акцентировать внимание клиницистов на следующих ключевых моментах.

- Хроническая болезнь почек является «молчаливым убийцей» (клинические симптомы появляются только после утраты >60% почечной функции).
- Маркером эффективности нефропротекторной терапии является снижение макроальбуминурии (протеинурии), но не микроальбуминурии.
- В отсутствие протеинурии целевые уровни АД составляют <140/90 мм рт. ст., а при ее наличии – <130/80 мм рт. ст.

Подготовил Алексей Терещенко






Єдиний сартан для захисту Ваших пацієнтів із гіпертензією та ризиком серцево-судинних ускладнень¹⁻²

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. Lacouercere 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 «Берингер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 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






МІКАРДИС
ТЕЛМІСАРТАН

Сила та захист