

А.В. Курята, А.В. Черкасова, И.П. Гармиш, ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

# Влияние терапии квинаприлом на уровень артериального давления и протеинурию

С 2002 г. в современной нефрологии используют понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП) и классификацию стадий ХБП. Термин ХБП носит собирательный характер, как, например, ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Диагноз ХБП ставится на основании любого из следующих критериев.

1. Повреждение почек имеет место  $\geq 3$  мес, обнаружено по структурным или функциональным нарушениям почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и проявляется 1 или более следующих признаков:

- нарушения в анализах крови или мочи;
- нарушения, выявленные при визуализационных исследованиях;
- нарушения, обнаруженные при биопсии почки.

2. СКФ составляет  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на протяжении  $\geq 3$  мес с или без других признаков повреждения почек, приведенных выше.

Классификация ХБП позволяет унифицировать оценку этапов прогрессирования заболевания и помочь врачу общей практики выбрать адекватную тактику при различных этапах нефропатии. Так, на II съезде нефрологов Украины (2005) данная классификация ХБП / хронической почечной недостаточности (ХПН) была утверждена и для нашей страны (табл. 1).

продемонстрировано, что любое повреждение почек, как острое, так и хроническое, в разы повышает риск смерти, в том числе от сердечно-сосудистых причин. В ходе изучения данного вопроса и анализа ряда рандомизированных исследований в медицинскую номенклатуру вошли следующие понятия: «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau et al., 2005).

Кардиоренальный континуум (КРК) – патофизиологическое состояние, характеризующееся сочетанием кардиальной и ренальной дисфункций, которые взаимоотягивают течение каждой из них. Основной функцией сердца является обеспечение системной гемодинамики, в то время как почки, помимо иных функций, контролируют объем внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия. Нарушение функционирования любого из этих звеньев приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической гиперактивации,

выделены 5 типов КРС. За период, прошедший с 2008 г., завершилось несколько крупных рандомизированных клинических исследований, позволивших оценить эффективность и безопасность антигипертензивных, липидомодифицирующих, диуретических препаратов, а также ультрафильтрации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ХБП; разработать новую стратегию и тактику кардиоренальной защиты. Доказано, что достижение оптимального АД позволяет достоверно улучшить прогноз заболевания, не вызывая при этом снижения ренальной перфузии и не ухудшая функции почек. Установлено, что средняя скорость снижения гломерулярной фильтрации при нелеченной АГ может достигать 10-12 мл/мин/год. А значит, даже при исходно ненарушенной функции почек на фоне неконтролируемой АГ в течение нескольких лет может развиться тяжелая почечная недостаточность с переходом в терминальную стадию.

Результаты многочисленных контролируемых исследований показали, что при диабетической и недиабетической ХБП высокие уровни протеинурии ассоциируются с увеличением риска прогрессирования почечных поражений. Пока дискутируемые остаются границы нормы этого показателя (табл. 2).

У пациентов с минимальной протеинурией ( $< 1,0$  г/сут) обычно имеет место медленное снижение СКФ (около 3-4 мл/мин/год). Напротив, при значительной протеинурии ( $> 3$  г/сут) наблюдается более быстрое снижение СКФ (примерно 7-14 мл/мин/год). Важная роль протеинурии как независимого фактора прогрессии ХБП была четко продемонстрирована в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Впервые был сделан акцент на таких факторах прогрессирования ХБП, как уровень АД и протеинурия. Было отмечено, что темп снижения СКФ был выше у пациентов с высоким АД и выраженной протеинурией, а замедление



А.В. Курята

протеинурия – важнейший маркер прогрессирования заболевания и развития терминальной почечной недостаточности.

Таким образом, центральное место в первичной диагностике патологии функции почек должна занимать оценка уровня СКФ и степени протеинурии. Не стоит забывать, что для ранних (I-II) стадий ХБП характерно бессимптомное течение. Явные же клинические симптомы, как и патологические изменения в самом органе при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. Следовательно, определение экскреции белка с мочой имеет ряд преимуществ, позволяющих оценить прогноз, течение и/или темпы прогрессирования почечной недостаточности на фоне терапии.

Учитывая все вышесказанное, адекватная антигипертензивная терапия как один из этапов нефропротекции может замедлить прогрессирование дисфункции почек и отдалить время наступления ХПН. Помимо снижения АД, большое значение для предупреждения нефросклероза (как первичного, так и вторичного) имеет устранение внутриклубочковой гипертензии. Жесткий контроль уровня АД позволяет существенно уменьшить темпы развития ХПН и отсрочить начало почечной заместительной терапии. Антигипертензивные препараты, способные снижать внутриклубочковую гипертензию, оказывают более значимое нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутрипочечную гемодинамику. А уменьшение внутриклубочковой гипертензии, в свою очередь, коррелирует со снижением уровня протеинурии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) способны уменьшать протеинурию на 35-40% за счет снижения внутриклубочкового давления. Антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ в настоящее время не вызывает сомнений также при диабетической и недиабетической нефропатии. Основным механизмом защиты почек при лечении ингибиторами АПФ – уменьшение гидростатического давления в клубочках, обусловленное снижением тонуса эфферентной артериолы. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутриклубочковой гипертензией. Тонус эфферентной артериолы также уменьшается, хотя и не в такой степени, как эфферентной. Благодаря дилатации приводящих сосудов почечный кровоток не ухудшается, несмотря на снижение системного АД. Наряду с улучшением локальной (почечной) гемодинамики ингибиторы АПФ, по мнению итальянских исследователей P. Ruggenenti и G. Remuzzi (1999), оказывают прямое воздействие на мембрану клубочковых капилляров. Оно заключается в снижении проницаемости мембраны для альбумина и других крупных молекул благодаря уменьшению размеров

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Креатинин (ммоль/л)	Рекомендации
ХБП I	ХБП с нормальной или повышенной СКФ	$> 90$	$< 0,123$	Лечение ХБП
ХБП II	ХБП с ХПН при умеренно сниженной СКФ	60-89	0,123-0,176	Терапия ХБП, нефропротекция
ХБП III	ХБП с ХПН при средне сниженной СКФ	30-59	0,177-0,352	Лечение ХБП, нефропротекция, терапия осложнений
ХБП IV	ХБП с ХПН при выраженном снижении СКФ	15-29	0,353-0,528	Лечение ХБП, нефропротекция, терапия осложнений, подготовка к ТЗП*
ХБП V	ХБП с терминальной ХПН	$< 15$	$> 0,528$	ТЗП, лечение осложнений

\* ТЗП – терапия, замещающая почки (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация).

Предполагают, что в ближайшие 10 лет количество пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, возрастет вдвое и составит более 2 млн человек. Так как данная тенденция может создать в ближайшем будущем серьезную проблему, связанную с финансовыми затратами на данную процедуру, даже для стран с высоким уровнем развития медицинской помощи, многие исследования направлены на изучение способов замедления прогрессирования ХБП. Особый акцент делается на контроле артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии у пациентов с ХБП, так как сочетание этих заболеваний ассоциируется с прогрессией диабетической и недиабетической ХБП.

Высокое артериальное давление (АД) может быть как причиной, так и следствием ХБП. По данным разных авторов, АГ развивается в 85-100% случаев при ХБП, особенно часто при ХПН.

Вопрос наличия связи между кардиальной и почечной патологиями давно привлекал внимание кардиологов и нефрологов во всем мире. Так, в медицинскую литературу в 1951 г. P. Ledoux впервые ввел понятие «кардиоренальный синдром» (КРС). Было

Показатель и метод оценки	Норма или незначительно повышенная (A1)	Значительно повышенная (A2)	Высокая или очень высокая (A3)
<b>Альбумин в моче</b>			
Суточная экскреция альбумина (мг/сут)	$< 30$	30-300	300
ОАК* мг/г	$< 30$	30-300	300
ОАК мг/ммоль	$< 3$	3-30	30
<b>Общий белок в моче</b>			
Суточная экскреция белка (мг/сут)	$< 150$	150-500	500
ОБК** мг/г	$< 150$	150-500	500
ОБК мг/ммоль	$< 15$	15-50	50

\* ОАК – отношение альбумин/креатинин; \*\* ОБК – отношение белок/креатинин.

развитию эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления.

Перечисленные патофизиологические изменения замыкают порочный круг, обуславливая прогрессирование дисфункции сердца и почек, ремоделирование миокарда и сосудистой стенки, рост заболеваемости и смертности. В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимодействий,

развития ХБП ассоциировалось с контролем АД и снижением уровня протеинурии. Анализ результатов этого исследования позволил сделать следующие выводы: для пациентов со значениями протеинурии  $> 1,0$  г/сут целевым уровнем АД являются значения 125/75 мм рт. ст., при показателях протеинурии до 1 г/сут – 130/80 мм рт. ст. А.Р. Ruggenenti и соавт. пришли к заключению, что именно

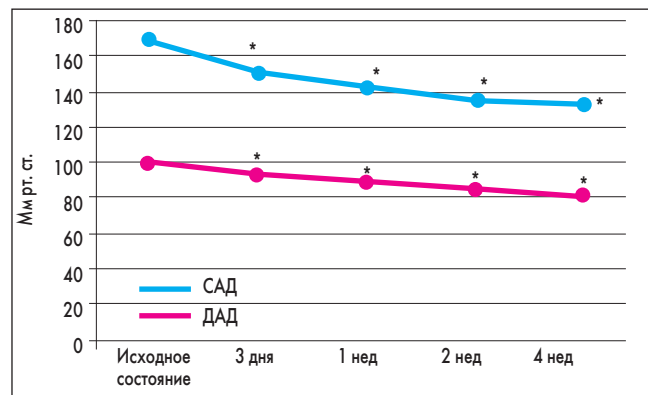


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД на фоне лечения квинаприлом (\*p<0,01)

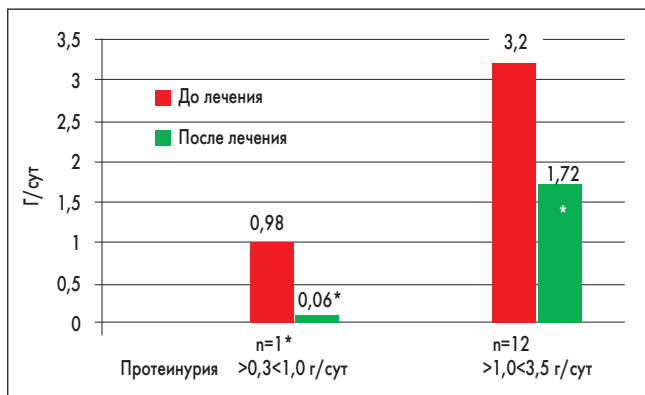


Рис. 2. Снижение протеинурии на фоне терапии квинаприлом (Аккупро) (\*p<0,01)

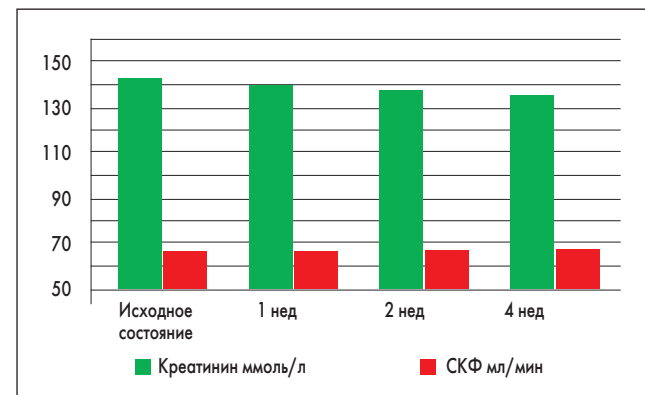


Рис. 3. Динамика влияния квинаприла (Аккупро) на уровень креатинина и СКФ

неселективних пор, існуючих (предположительно) в базальній мембрані. Это способствует улучшению селективной проницаемости мембраны и снижению протеинурии.

В группу ИАПФ входит большое количество препаратов, которые существенно отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Хорошо зарекомендовал себя препарат этой группы квинаприл (Аккупро), который был изучен в испытаниях с участием пациентов с АГ с различными сопутствующими заболеваниями. В крупномасштабном исследовании EUREKA с участием 6082 пациентов с плохо контролируемой АГ средней тяжести применение квинаприла в течение 8 нед в дозе 40 мг 1 раз в сутки привело к снижению АД в среднем на 25/15 мм рт. ст. При этом снижение АД не зависело от проводимой до этого терапии. Контроль диастолического АД (ДАД) достигался в 90% случаев, систолического АД (САД) – в 56% случаев, у 54% больных был достигнут контроль как САД, так и ДАД.

Результаты современных исследований с использованием квинаприла (Аккупро) у пациентов продемонстрировали эффективность этого препарата не только в снижении АД, но и в улучшении почечной функции, в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Так, в исследовании, проведенном L.J. Dominguez и соавт. (1995), квинаприл эффективно уменьшал АД и выраженность микроальбуминурии как в группе больных эссенциальной АГ, так и в группе пациентов с СД. В целом полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротекторном действии квинаприла (Аккупро), связанном со снижением внутрисудобочковой гипертензии и проявляющемся повышением СКФ, уменьшением выраженности микроальбуминурии, увеличением натрийуреза, снижением калийуреза, повышением общего диуреза.

Целью нашего исследования была оценка эффективности гипотензивной терапии квинаприла (Аккупро) и его влияние на уровень протеинурии.

**Материалы и методы**

Обследовано 30 больных с АГ и сопутствующими состояниями (заболевания почек, СД 2 типа). Возраст пациентов составил от 18 до 50 лет (средний возраст – 34,2±2,34 года). Критерии включения в исследование: АД >140/90 мм рт. ст.; протеинурия >300 мг/сут <1,5 г/сут; СКФ >60<90 мл/мин; гемоглобин >110 г/л.

В схему терапии включали квинаприл 10 мг 1 раз в сутки, затем дозу увеличивали до 20-40 мг/сут в 2 приема под контролем АД. При неэффективности лечения в течение 2 нед квинаприл дополнительно комбинировали с гидрохлортиазидом в дозе 12,5-25 мг/сут утром. Срок наблюдения составил 4 нед; критерием эффективности считали достижение значений АД: 130/85 мм рт. ст. при уровне протеинурии <1 г/сут и 125/75 мм рт. ст. при уровне протеинурии >1 г/сут.

В ходе исследования ежедневно контролировали уровень АД и суточную протеинурию, содержание креатинина в сыворотке крови и рассчитывали СКФ по формуле Cockcroft-Gault; в начале и конце наблюдения была проведена ЭКГ, оценена активность аланин- и аспартатминотрансферазы (АЛТ, АСТ), билирубин сыворотки крови и гемоглобин (Hb) крови. Использовали стандартные методы исследования.

**Результаты и обсуждение**

В исходном состоянии средний уровень САД составил 162,4±5,6 мм рт. ст., ДАД – 102,6±5,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 77,7±11 уд/мин. Систолическо-диастолический вариант АГ у становлен у 22 (73,3%) пациентов, диастолический – у 8 (26,7%). В исследование были включены 26 (86,7%) больных с АГ II ст. (АД <180/110 мм рт. ст.) и 4 (13,3%) пациента с АГ I ст. (АД >140/90<160/100 мм рт. ст.).

В конце наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 23 (76,6%) пациентов: САД – у 24 (78,3%), ДАД – у 25 (83,3%) больных при средней дозе квинаприла 8,2±2,1 мг/сут. В 54% случаев эффективности терапии была достигнута за счет включения квинаприла в терапию. В ходе исследования зарегистрировано снижение САД на 20,4±3,8 мм рт. ст. (p<0,01), ДАД на 11,6±2,8 мм рт. ст. (p<0,01) при относительном снижении показателя на 12,6 и 11,3% соответственно. Достоверных изменений показателей ЧСС не зарегистрировано. Динамика уровня АД в ходе исследования представлена на рисунке 1.

Достоверное положительное влияние квинаприла на уровень АД зарегистрировано начиная с 3 сут, максимальное влияние выявлено к концу 2-й недели, которое сохранялось до конца наблюдения. На наш взгляд, быстрое наступление антигипертензивного эффекта выгодно отличает квинаприл от других ингибиторов АПФ, обладающих высокой тканевой аффинностью и большой длительностью действия.

Через 4 нед использования квинаприла зарегистрировано достоверное уменьшение протеинурии с 1,3±0,2 до 0,40±0,06 г/сут, что составило 0,88±0,09 г/сут (p<0,01) и 81,5% снижения. Полученные результаты согласуются с литературными данными о достоверном положительном влиянии квинаприла на микроальбуминурию, протеинурию, состояние эндотелиальной функции у пациентов с СД и АГ. Положительное влияние ингибиторов АПФ выявлено у пациентов как в диапазоне 300 мг/сут <1 г/сут, так и при >1 г/сут (рис. 2).

Уменьшение протеинурии ниже порогового уровня 300 мг/сут зарегистрировано у 3 (10%) больных, при уровне <1 г/сут снижение

протеинурии составило 52,1% (p<0,05), при >1 г/сут – 98,8% (p<0,01) соответственно. Увеличение суточной протеинурии через 4 нед не зарегистрировано ни у одного больного. За период наблюдения достоверных изменений со стороны уровня креатинина сыворотки крови и СКФ не выявлено (рис. 3), что, вероятно, обусловлено недостаточным сроком исследования для оценки данных показателей.

Зарегистрирована положительная тенденция снижения содержания креатинина в сыворотке крови с 143,6±3,3 до 135,5±2,6 ммоль/л (p>0,05) и увеличения СКФ с 66,0±1,4 до 68,5±1,6 мл/мин (p>0,05).

Больные отмечали хорошую переносимость препарата: клинически значимых побочных эффектов, требующих отмены препарата, не зарегистрировано, отрицательной динамики со стороны биохимических показателей также не зафиксировано.

Таким образом, квинаприл (Аккупро) продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность и положительное влияние на уровень протеинурии, что свидетельствует о нефропротекторных свойствах препарата

и перспективности использования его у данной категории больных, учитывая двойной путь выведения лекарственного средства.

**Выводы**

Использование квинаприла (Аккупро) обеспечивает достижение целевого уровня АД у 76,6% пациентов с ХБП II ст. при средней дозе 18,2±2,1 мг/сут на фоне хорошей переносимости и безопасности.

Препарат обладает нефропротекторным эффектом, что выражается в уменьшении уровня суточной протеинурии у всех больных при положительной тенденции со стороны уровня креатинина в сыворотке крови за выбранный срок наблюдения 4 нед. Таким образом, квинаприл (Аккупро) может быть использован как гипотензивное средство у пациентов с заболеваниями почек не только с целью достижения целевых уровней АД, но и для замедления прогрессирования ХБП.

WUKACC0314013  
Статья напечатана при поддержке  
Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи.  
Корпорейшн» в Украине.



**ДЛЯ КОНТРОЛЮ НАД АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ**

**ACCUZID**  
За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Україні, 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-Центр «Horizon Park», тел. (044) 291-60-50