

Ренопротективні можливості в лікуванні артеріальної гіпертензії

Проф. Л.П.Мартинюк



**ТРАДИЦІЙНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО РІДКІСНІСТЬ ХВОРОБ
НИРОК ПОВИННО БУТИ ПОВНІСТЮ ПЕРЕГЛЯНУТО**

**В даний час можна констатувати пандемію
ХХН**

**В структурі ХХН провідна роль належить судинним
нефропатіям, нефропатіям на тлі цукрового діабету,
гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, метаболічного синдрому,
вікових змін**

16 провідних причин смерті в країнах, що розвиваються (2001)

ССЗ

Злояк. Пухл.

Травми

Респірат. інфекції

Хр. респірат.інфекції

СНІД

Перинат. патологія

Діарея

Туберкульоз

Б-ни пищеварения

Детские б-ни

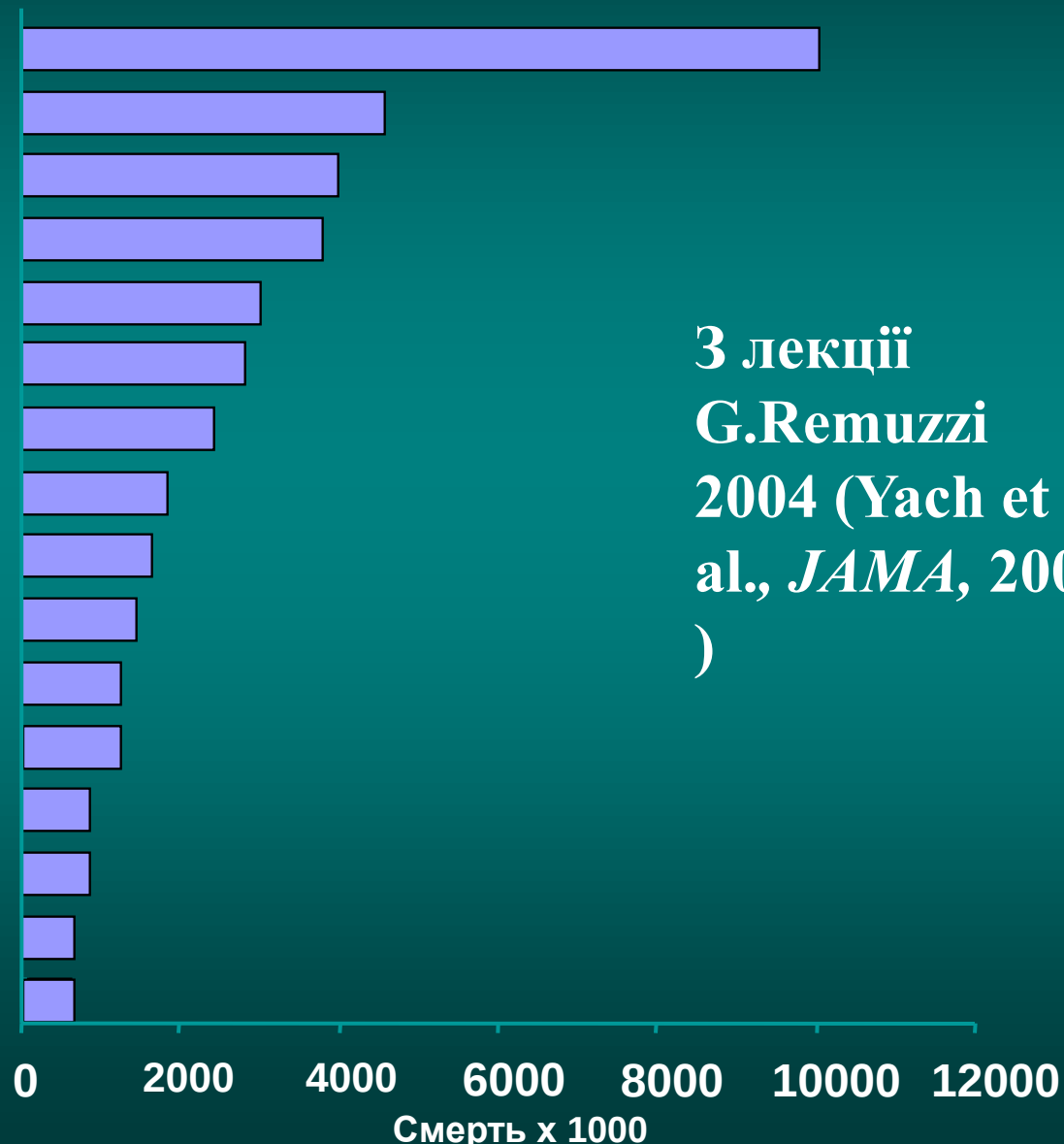
Малярія

цукровий діабет

Хвороби нирок

Нейропсихич. расстр.

Патологія в родах



3 лекції
G.Remuzzi
2004 (Yach et
al., *JAMA*, 2004
)

Частота ХХН в популяції дорослого населення світу (узагальнення епідеміологічних даних)

R.Vanholder et al. NDT, 2005, 20: 1048-1051

	Всього в світі	США	Європа
Чисельність населення	6.000.000.000	389.000.000	800.000.000
КФ<60 мл/хв. (4,7%)	282.000.000	18.283.000	37.600.000
ТХНН	1.750.000	335.000	350.000

Частота ХХН 3-5 стадій

Серед дорослого населення США в цілому –
4,7 %

NHANES III 1988 – 1994, Am.J.Kidney Dis. 2002, s39-s37

Серед літніх (старше 65 років) – **11,2 %**

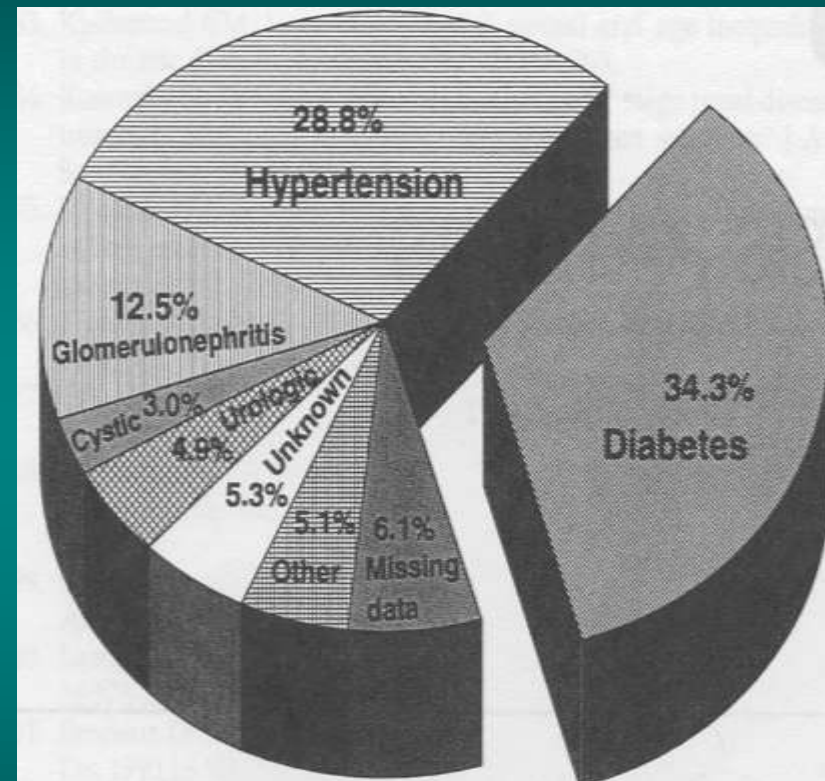
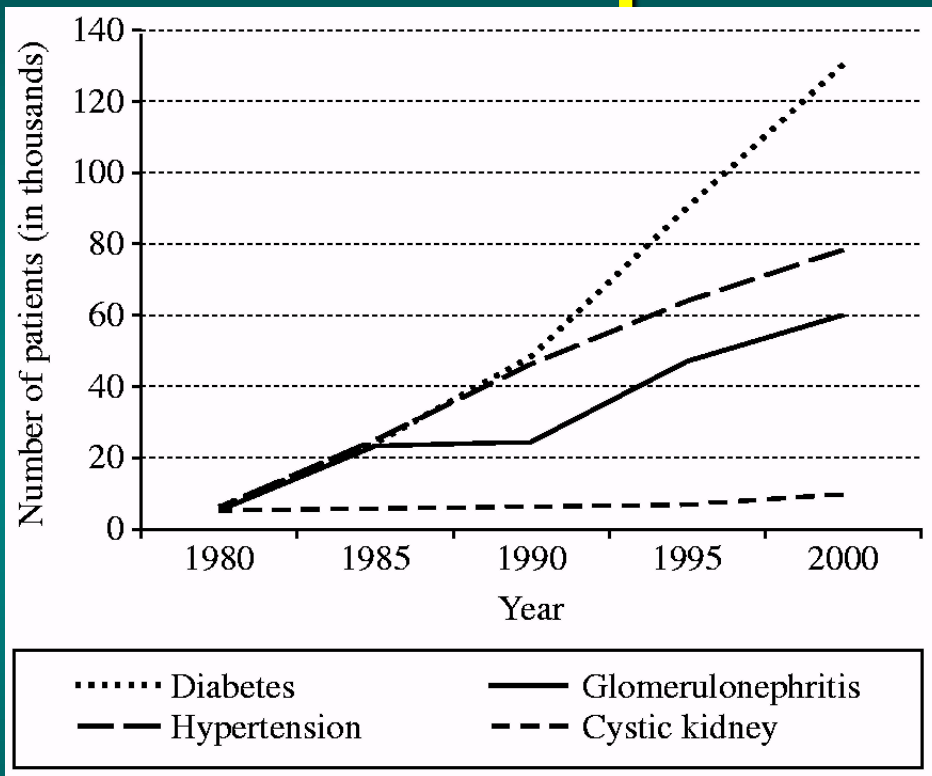
L.F.Fried et al. Cardiovasc. Health Study. J Am. Coll Cardiol
2003,41: 1364

**В даний час можна констатувати пандемію ХХН серед
осіб старших 60-65 років**

КЛАСИФІКАЦІЯ ХХН *



Причины ХХН-V



National Institutes of Health, NIDDK/DKUHD. Excerpts from the United States renal data system's. 2003 annual data report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis 2003;42:S1-S226

Фактори ризику прогресування ХХН

Генетично-обумовлені		Фактори зовнінього середовища
АПФ ген	Гіпертензія	Соціоекономічний статус та доступ до медичної допомоги
Ген трансформуючого фактору росту В-2	Гіперглікемія	
	Протеїнурія	Особливості харчування
	Дисліпідемія	Паління
Ген плазматичного калікреїну	Ожиріння	Вживання анальгетиків
	Гіперурікемія	Наркотики
Аро А-I ген	Гомоцистеїнемія	Контакт з важкими металами
	Фактори гемостазу	

Слід намагатись попереджувати та корегувати гостре зниження ШКФ.
Найбільш часті причини гострого зниження ШКФ:

- Гіповолемія;
- Внутрішньовенні рентгенконтрастні засоби;
- Окремі антимікробні агенти (аміноглікозиди та амфотерицин В)
- НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2 специфічні;
- Циклоспорин та такролімус;
- Обструкція сечових шляхів.



Мета ведення хворого з ХХН

- ☐ Максимально збільшити додіалізного періоду
- ☒ Максимально збільшити тривалість життя
- ☐ Якість життя максимально наблизити до якості життя здорової людини



Оптимальне лікування ХХН гальмує прогресування ХХН

- ХХН можуть бути призупинені в темпі розвитку
- Лікування на більш ранніх стадіях ХХН є більш ефективним



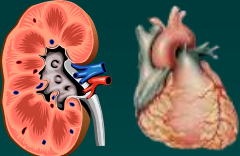
Заходи для уповільнення прогресування нирок слід розглядати у всіх пацієнтів з ХХН

- Заходи, ефективність яких доведена:
- 1. Суворий контроль глікемії у діабетиків
- 2. Досягнення цільових рівнів АТ
- 3. Ліквідація протеїнурії

Заходи, які досліджуються, але результати неоднозначні та потребують РКД:

- 1. Низько-білкова дієта
- 2. Ліпід-знижуюча терапія
- 3. Корекція анемії
- 4. КЛР
- 5. Порушення Са-Р обміну





Принципи органопротекції при ХХН:



Нозологічна основа гіпертензії у хворих на ХХН

1. Первинні та вторинні ГН $\approx 30-80\%$
2. Діабетична нефропатія (ЦД II типу) $\approx 30 - 70\%$
3. Діабетична нефропатія (ЦД 1 типу) $\approx 20 - 60\%$
4. Пієлонефрит 10-30%
5. Амілоїдоз 5-10%



Table 106. Prevalence of Hypertension in Diabetic Kidney Disease*	
Clinical Features	Prevalence (%)
Type 1 diabetes, microalbuminuria	30-50
Type 1 diabetes, macroalbuminuria	65-88
Type 2 diabetes, microalbuminuria	40-83
Type 2 diabetes, macroalbuminuria	78-96
Note: the prevalence in type 2 diabetes varies between ethnic populations and thus has a wider range ³⁹⁹⁻⁴⁰³	

Table 113. Prevalence of Hypertension in Nondiabetic Kidney Disease	
Type of Kidney Disease	Prevalence (%)
Glomerular Diseases	85%
Vascular Diseases	100%
Tubulointerstitial Diseases	62%
PKD	87%
Data from MDRD Study ²¹	



Мета антигіпертензивної терапії

1. Сповільнення прогресування ХХН
(уповільнення ремоделювання серця і судин)
2. Зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з підвищенням АТ (інсульт, інфаркт, серцева і/або хронічна ниркова недостатність)
3. Збільшення тривалості та покращення якості життя хворих на ХХН

Цільовий рівень АТ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і хронічними хворобами нирок (ХХН)

Рекомендації JNC-VII, ESH-ESC, УАК, 2004



Table 104. Hypertension and Antihypertensive Agents in Diabetic Kidney Disease

Clinical Assessment	Target Blood Pressure	Preferred Agents for CKD		Other Agents to Reduce CVD Risk and Reach Target Blood Pressure	
Blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg	$<130/80$ mm Hg	B	ACE inhibitor or ARB	A	Diuretic preferred, then beta-blocker or calcium-channel blocker
Blood pressure $<130/80$ mm Hg			ACE inhibitor or ARB	A	

Letters in shaded areas denote strength of recommendations

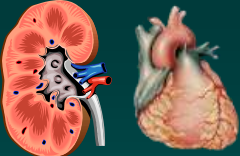
Table 111. Hypertension and Antihypertensive Agents in Nondiabetic Kidney Disease

Clinical Assessment	Target Blood Pressure	Preferred Agents for CKD		Additional Agents to Reduce CVD Risk and Reach Target Blood Pressure	
Blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg and spot urine total protein-to-creatinine ratio ≥ 200 mg/g	$<130/80$ mm Hg	A	ACE inhibitor or ARB	A	Diuretic preferred, then beta-blocker or calcium-channel blocker
Blood pressure $\geq 130/80$ mm Hg and spot urine total protein-to-creatinine ratio <200 mg/g	$<130/80$ mm Hg	B	None preferred		Diuretic preferred, then ACE inhibitor, ARB, beta-blocker or calcium-channel blocker
Blood pressure $<130/80$ mm Hg and spot urine total protein-to-creatinine ratio ≥ 200 mg/g			ACE inhibitor or ARB	C	Diuretic preferred, then beta-blocker or calcium-channel blocker
Blood pressure $<130/80$ mm Hg and spot urine total protein-to-creatinine ratio <200 mg/g			None preferred		

Letters in shaded areas represent strength of recommendations.

Вплив антигіпертензивних препаратів на функцію нирок

Препарати	Клубочкова фільтрація	Нирковий кровоток	Протеїнурія
Інгібітори АПФ	↓→	↑	↓
Антагоністи рецепторів ангіотензину II	↑	↑	↓
Антагоністи Са	↑	↑	→?
Бета- адреноблокатори	↓→	↓→	→
Альфа- адреноблокатори	→	→	→
Діуретики	↓	↓	→



Кардіо-

Анти-АГ терапія

Рено-

Контроль АТ ↓ с/с ризик і ↓ темп
прогрес ХЗН (незалежно від етілогії і стадії)

Анти-
АГ

Цільовий АТ <130/80
(Пр $\geq$ 1 - <125/75; <120/70 – НКФ; 2010-??)

Можна: всі баз групи анти-АГ пр-тов
ІАПФ / АРА 2 – безперечний пріоритет

Як правило $\geq$ 2 пр-тов (часто $\geq$ 3)

Починати на ранніх етапах, продовжувати тривало !

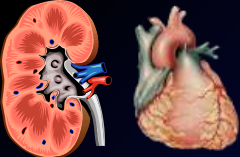
ІАПФ: пр-ти вибору

АРА 2: пр-ти вибору

БКК: Не-ДГП > ДГП - ?

β -АБ: – ↑ застосування

Центр д-я: можливо



Активация РААС при ХЗН : багатогранність і недостатня вивченість механізмів

- ↑ активність циркулюючої РАС
- ↑ активність локальної тканинної ниркової РАС
- ↑ утворення альдостерону
- ↑ експресії рецепторів до альдостерону?
-

Nephrol Dial Transplant (2008) 23, 3047–3049

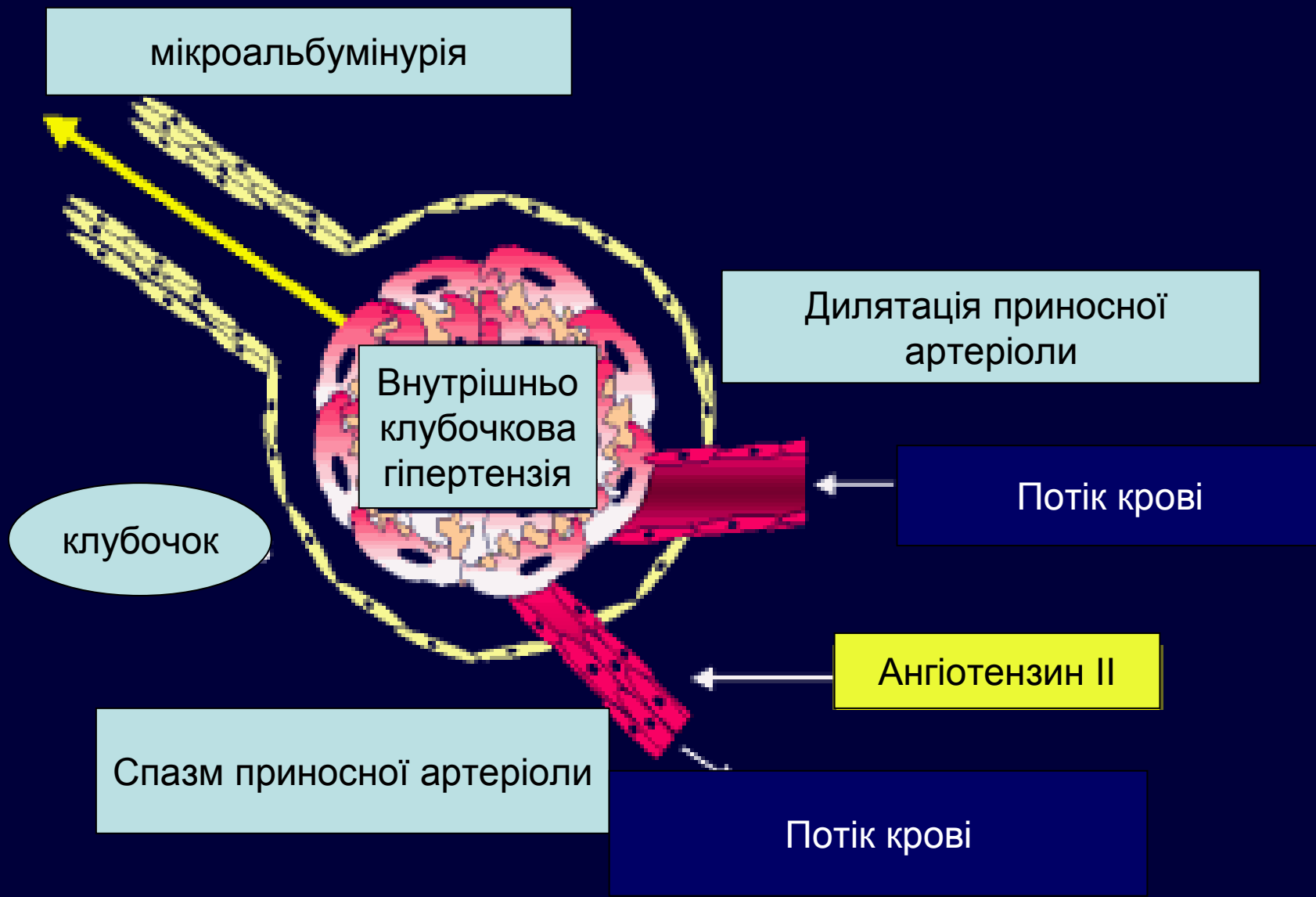
doi: 10.1093/ndt/gfn377

Advance Access publication 20 July 2008

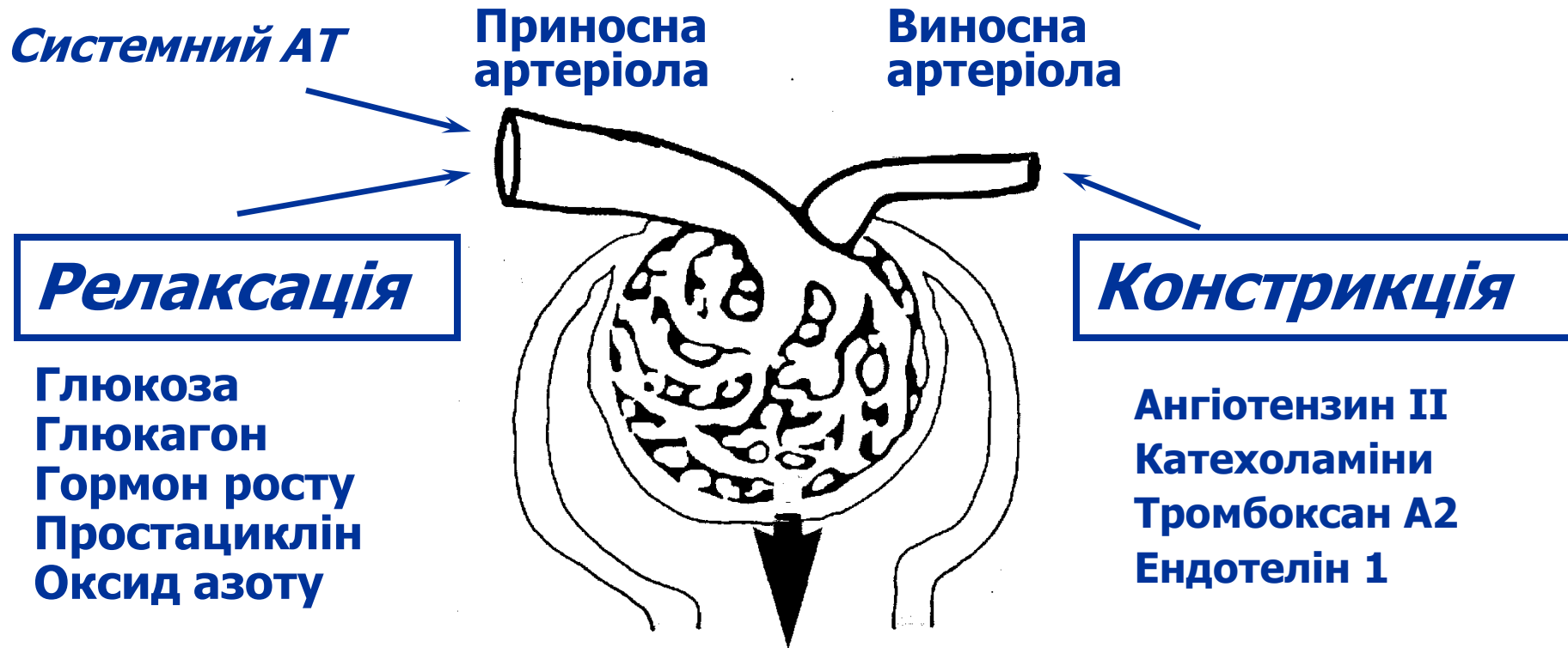
Activation of the renal renin–angiotensin system in diabetes—new concepts

János Peti-Peterdi, Jung Julie Kang and Ildiko Toma

Гемодинамічна роль ангіотензину II в пошкоджені клубочка

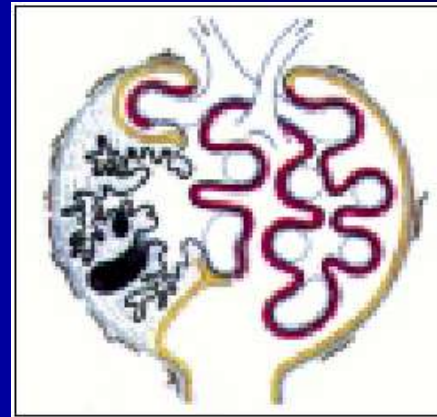
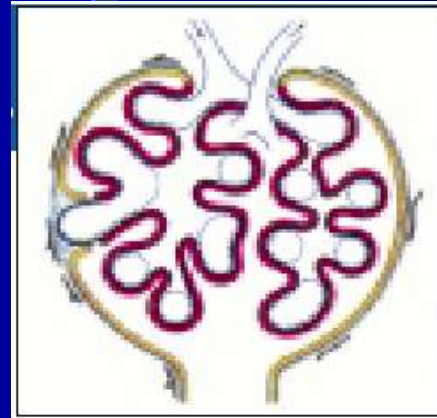


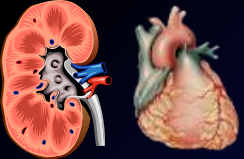
Механізми розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії



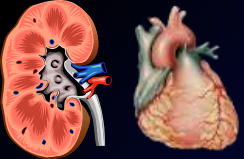
Розвиток склерозу як результат гіперфільтрації

- Капілярна петля дотикається до капсули клубочка, що веде до склерозу
- Гломерулосклероз приводить до ХНН



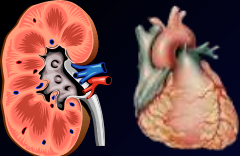


**“Блокування
РАС**
**– один з
важливих
шляхів↓
прогресування
ХЗН”**



Можливості впливу на РААС:





Вплив на РААС:

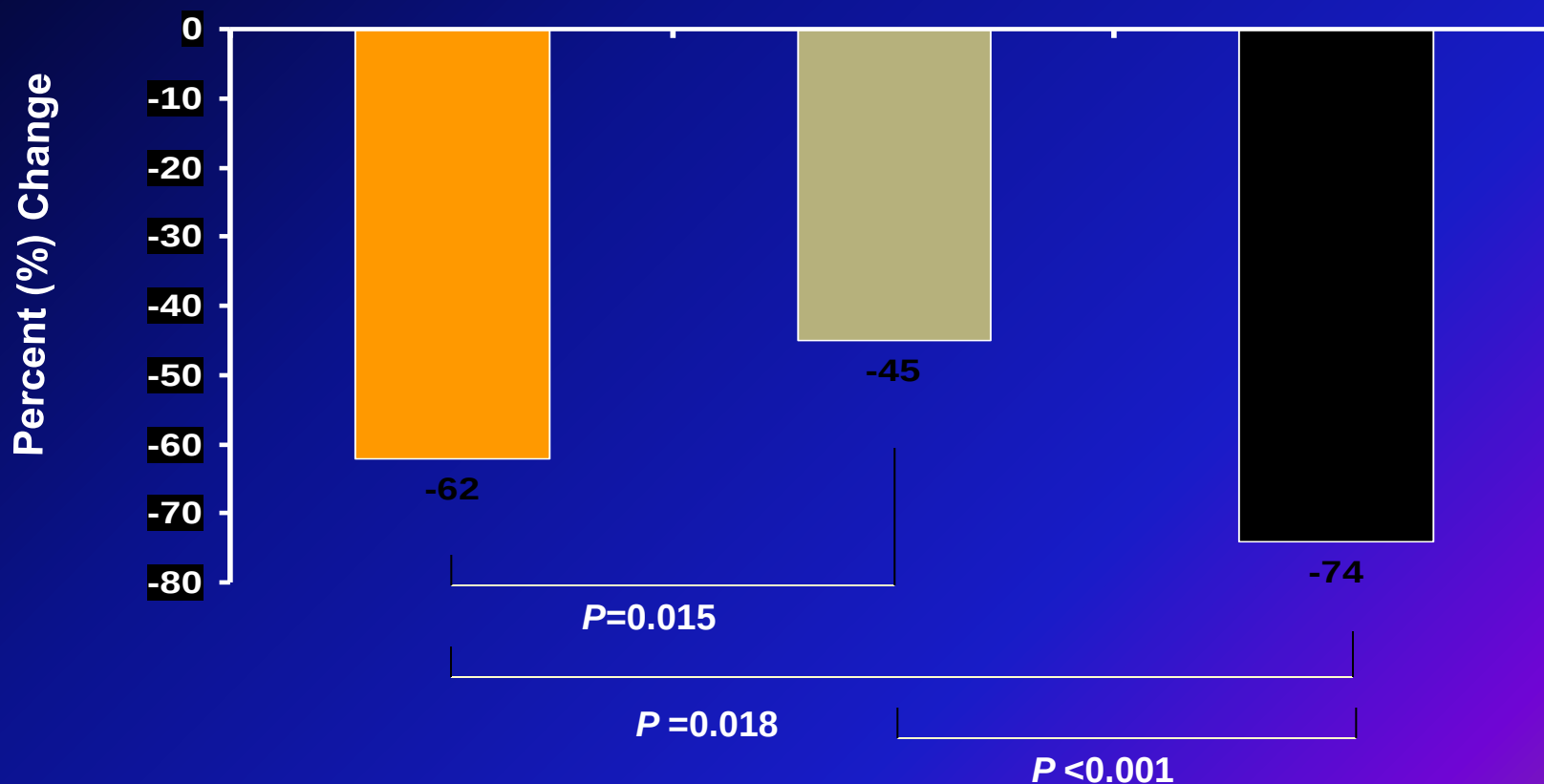
А альдо

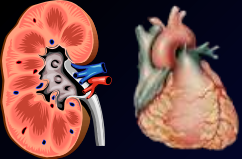
Эплеренон: ЦД 2 + ДН - ренопротекція

Эплеренон – 200 мг/с
n=74

Эналаприл – 40 мг/с
n=74

Эплерен-200/эналаприл-10
n=67





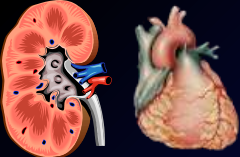
Вплив на РААС:

ПІР

AVOID

ПІР Аліскирен + Лосартан:

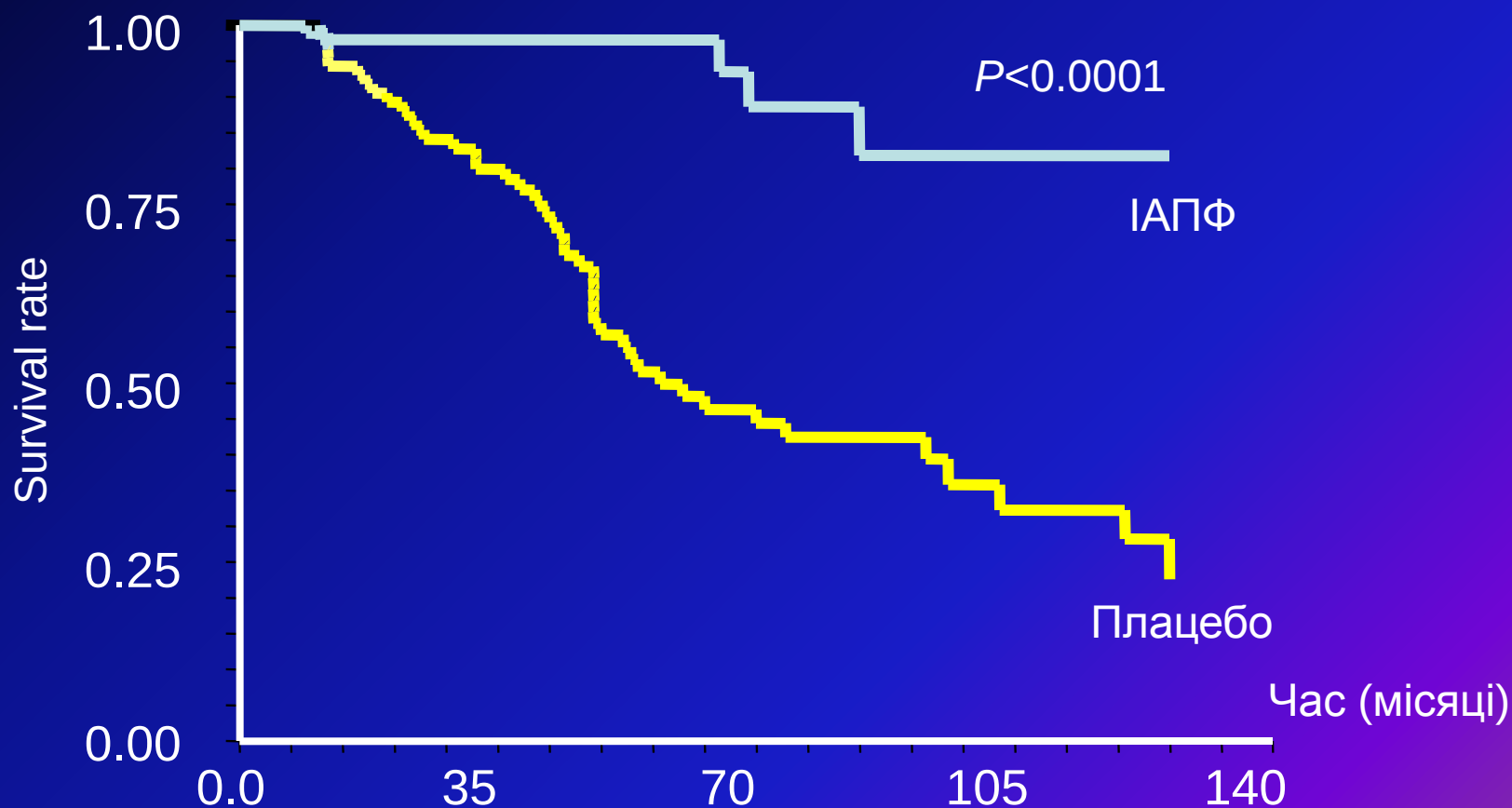
↓ на 20%, $p < 0,001$ співвідношення
альбумін/креатинінового індексу сечі у
пацієнтів з ЦД 2т + ДН в порівнянні з
ізолюваним прийомом Лосартану



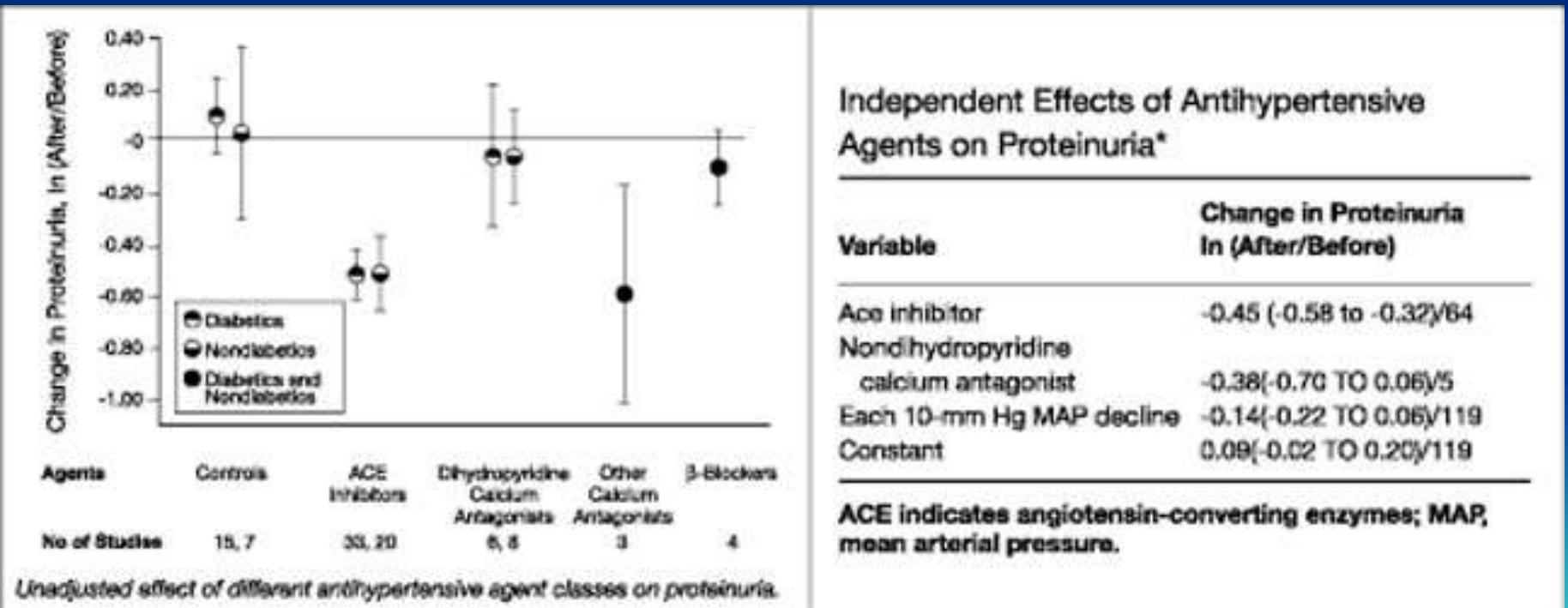
Вплив на РААС:

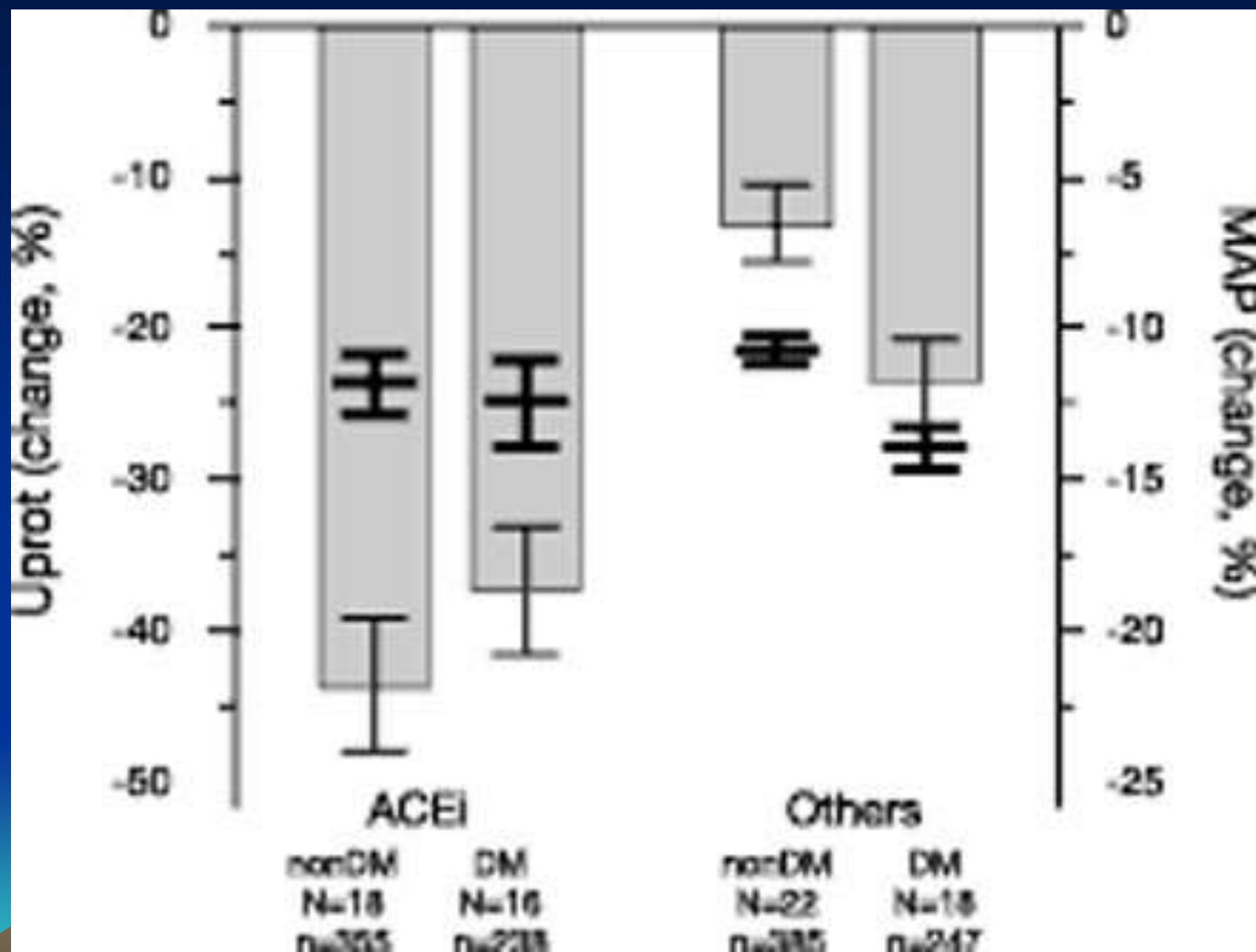
іАПФ

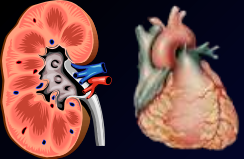
іАПФ: ЦД 2 + ДН - ренопротекція



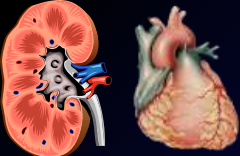
Meta-analysis of studies of diabetic and nondiabetic kidney disease. The left panel shows weighted mean results and 95% CIs for change in proteinuria in studies of antihypertensive agents. The effects of ACE inhibitors and nondihydropyridine calcium-channel blockers were significant.







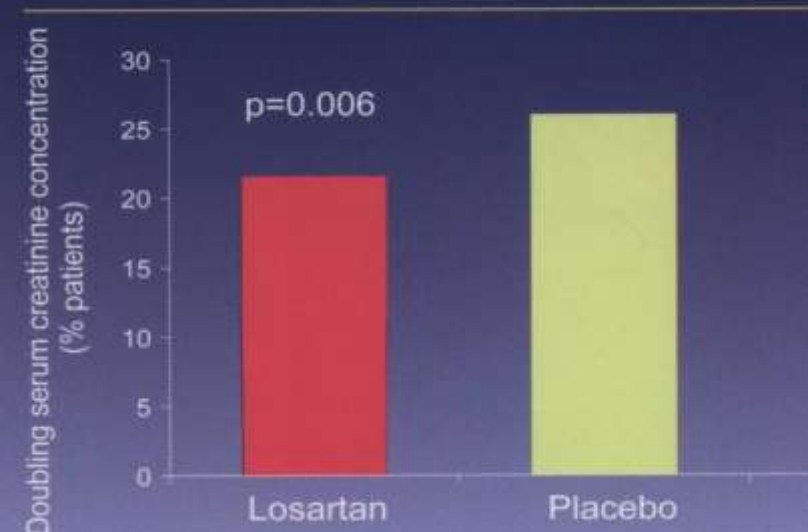
Місце сартанів в рено- и кардіопротекції



Вплив на РААС:

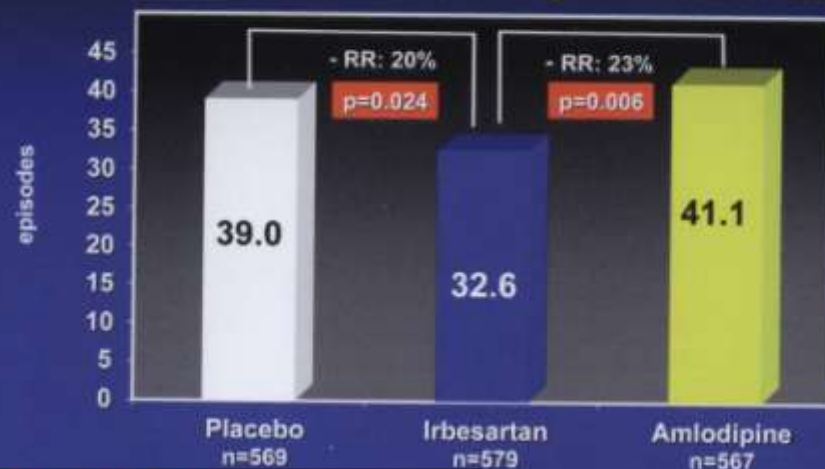
APA2

Study RENAAL

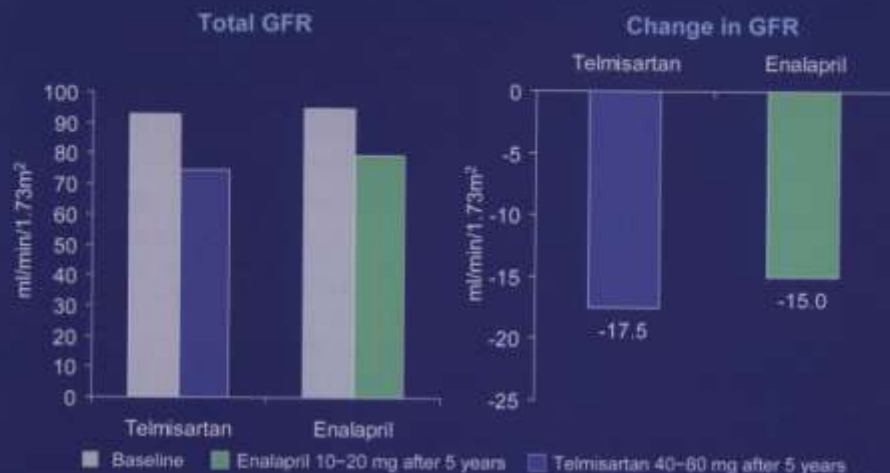


Study IDNT

Primary composite endpoint
(doubling baseline creatinine, end-stage renal disease or death)



Study DETAIL





Місце сартанів

*Chatzikyrou et al-
J Hypertens-2009-
27-S15-S17;*

*Mann JFE-NDT-
2009-24-38-42*

Сартани

1



АГ

АРАІІ – один з
баз класів

1



ЦД2

АРАІІ чи і
АПФ-обовяз!

1



ХЗН

АРАІІ чи і
АПФ-обовяз!

2



Хр ІХС

Замість / чи

3



ГКС

Замість

3



ХСН

Замість / ±



Місце сартанів при АГ

Один з базисних
класів анти-АГ
лікарських
засобів

Чітка
динаміка
поглядів на
місце:↑↑

При
неускл АГ
починають
домінують
над іАПФ

Також:
ЦД 2т,
ХЗН ± ЦД

•+ БКК, Д
•Перено-
симість !

Не при
неперенос
іАПФ, але-
перше
признач !



Сартан при АГ

Потужне, але плавне і стійке ↓ АТ

Добрий профіль переносимості

Масштабні РКІ і мета-аналізи: безпека !

Внесені у всі Рекомендації – базис (I / A)

США, Евр, 2010: «Бум» нових комб: **сарт**+ПіР, –
сартан+БКК+діур

Органопротекція:

Кардіо:

HEAAL, LIFE, ONTARGET

Рено:

RENAAL, IDNT, IRMA, DETAIL

Церебро:

LIFE, MOSES, PROFESS

Ретино:

DIRECT (-PREVENT, -PROTECT)

Переваги антагоністів ангіотензинових рецепторів над інгібіторами АПФ (клінічно підтверджені):

- Відсутність побічних ефектів, обумовлених підвищенням вмісту брадикініну
 - кашель
 - ангіоневротичний набряк
 - гіпотонія першої дози
 - погіршення функції нирок при деяких станах
- Більш м'яка дія на ниркову гемодинаміку без зниження швидкості клубочкової фільтрації та зростання рівня креатиніну у хворих з помірною ХНН
- Зниження частоти раптової смерті у хворих з ХНН похилого віку



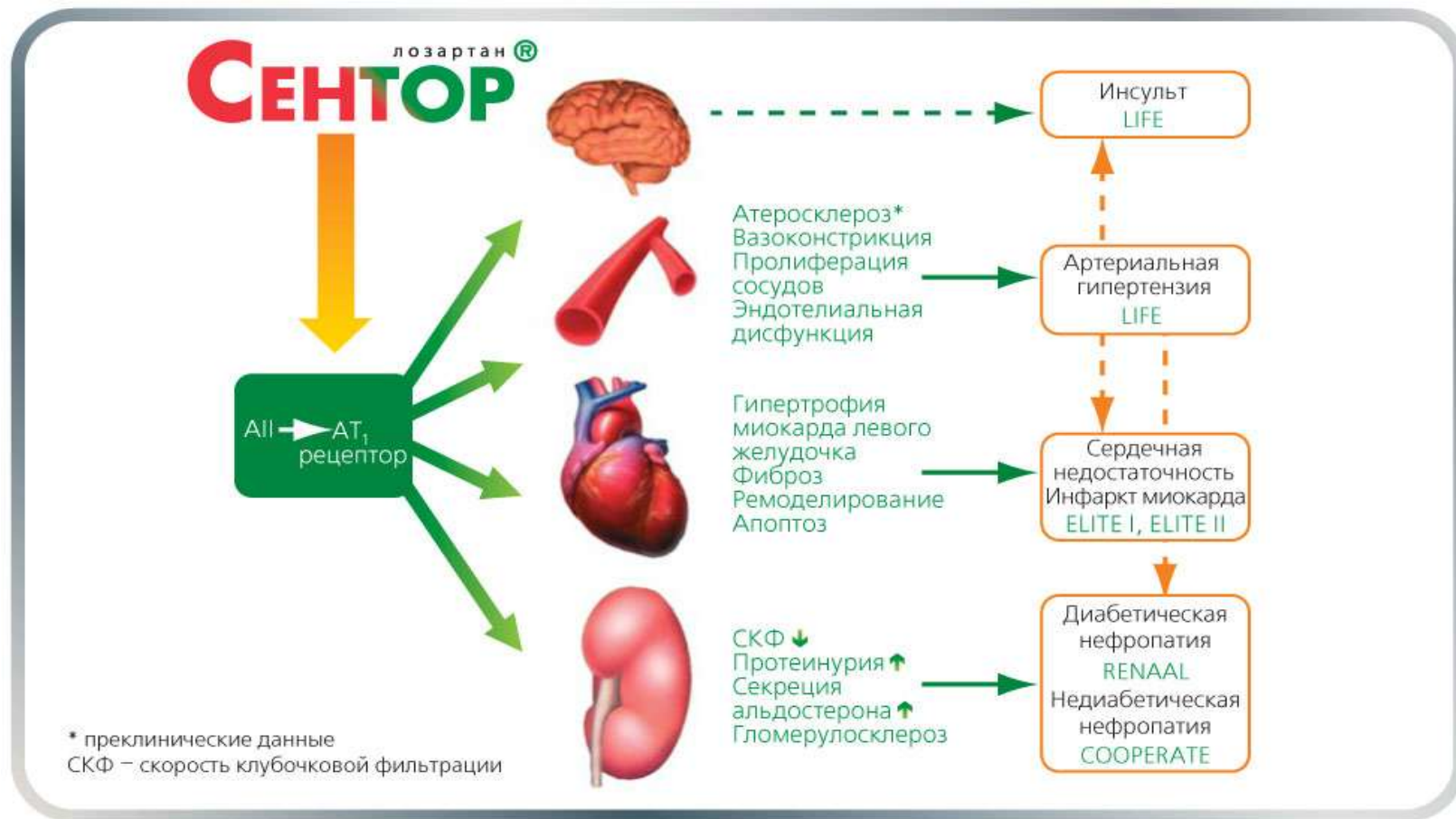
эффективность



кашель

лозартан®
СЕНТОР

Ефективність



Рихтер Гедсон

Внедрено в 1992 году

Застосування антагоністів АТ II рецепторів при діабетичній нефропатії

RENAAL (2001): 1513 хворих, лозартан 100 мг/добу

IDNT (2001): 1715 хворих, ірбесартан (300 мг) vs
амлодипін 10 мг

- Зниження на 25-33 % ризику підвищення вдвічі концентрації креатиніну
- Зменшення на 23-28% кількості випадків прогресування патології нирок до кінцевої стадії

На підставі результатів проведених досліджень Американська діабетологічна Асоціація зазначила, що блокада АТ II рецепторів дозволяє:

1. Сповільнити прогресування від альбумінурії до розгорнутої нефропатії
2. У середньому на 2 роки затримує розвиток термінальної стадії ХНН
3. Нефропротекторна дія антагоністів АТ II рецепторів не залежить від ступеня зниження АТ, а визначається специфічним органозахисним впливом препаратів цього класу

RENAAL:

Сумарна первинна комбінована і
клінічна кінцева точки

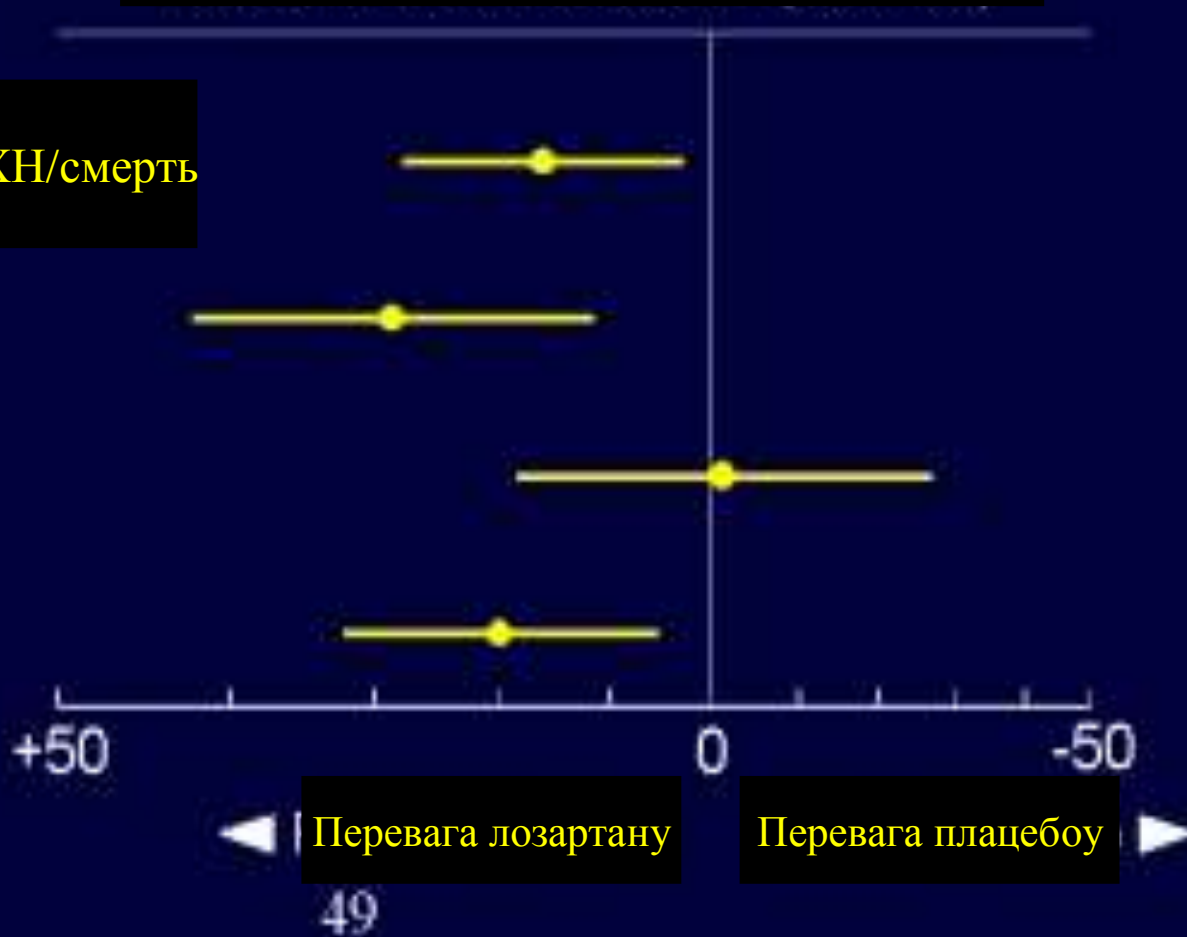
Процент зниження ризику

Подвоєння креатиніну/ТХХН/смерть

ТХХН

Смерть

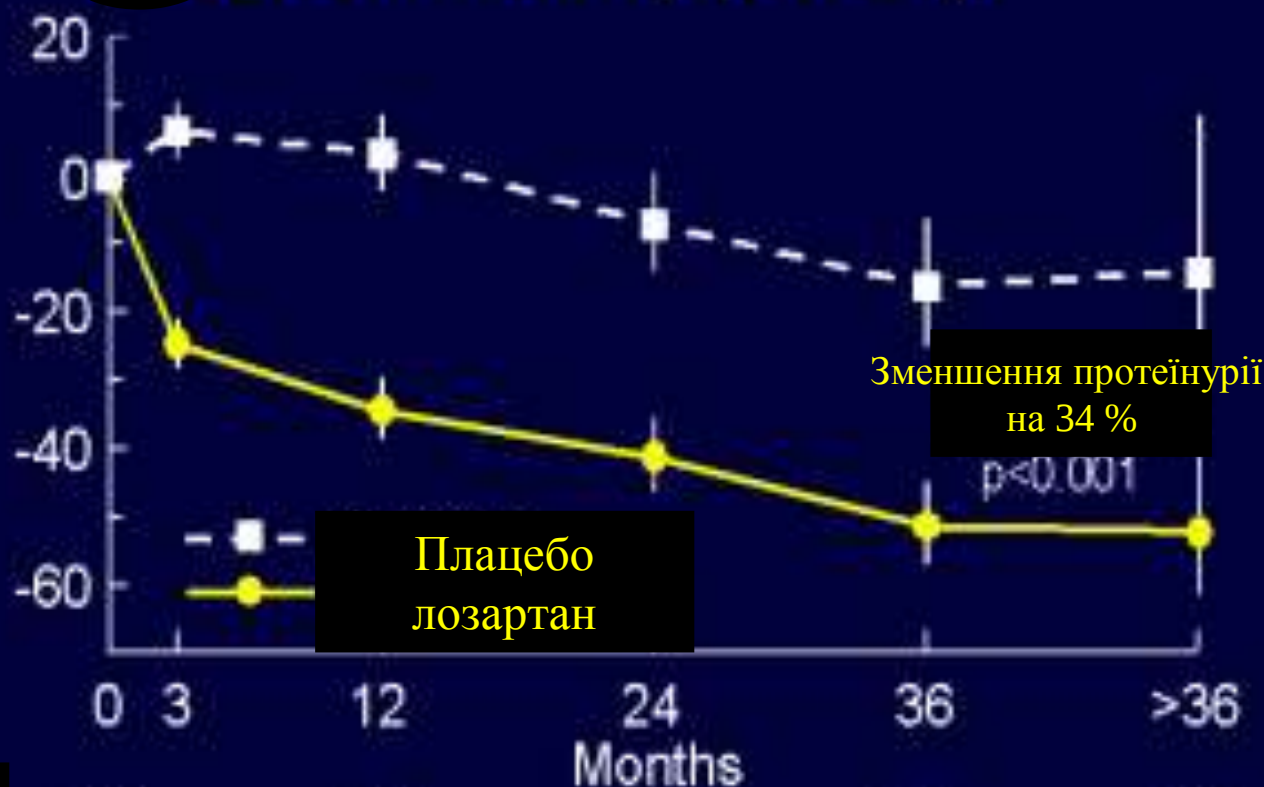
ТХХН чи смерть



RENAAL:

Лозартан зменшує протеїнурію

Зміни співвідношення
альбумін сечі/креатинін



Зменшення протеїнурії
на 34 %

$p < 0.001$

Плацебо
лозартан

Плацебо
лозартан

місяці

762
751

632
661

529
558

389
432

120
163



эффективность



кашель

СЕНТОР[®] лозартан[®]

Преваги Сентора

- ✓ Увеличение почечной экскреции мочевой кислоты
- ✓ Снижение уровня мочевины в плазме крови
- ✓ Подавление активации тромбоцитов
- ✓ Снижение риска возникновения фибрилляций предсердий
- ✓ Улучшение эндотелиальной функции
- ✓ Улучшение сексуальной функции



Рихтер Гедесон

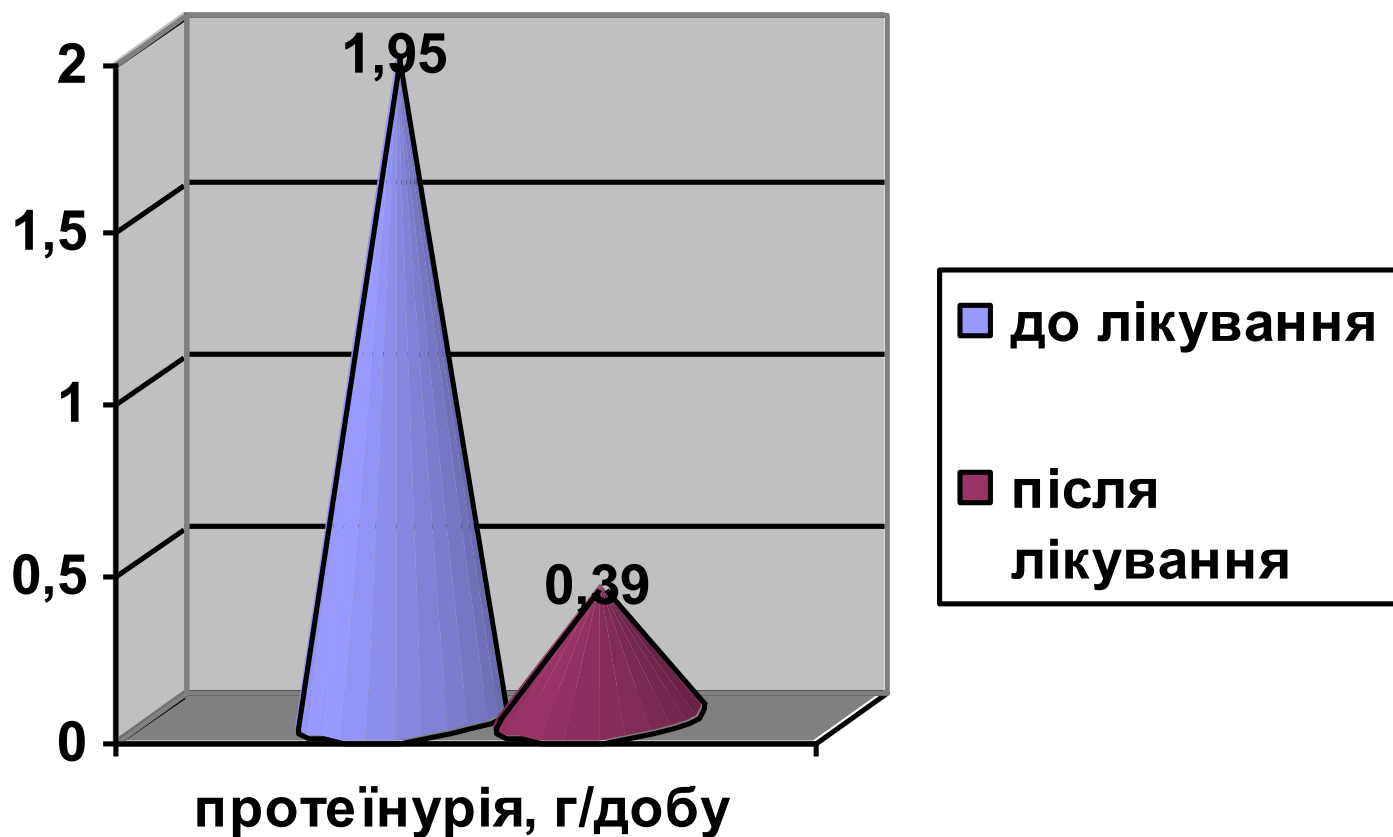
Основано в 1952 году

- Метою нашої роботи було оцінити антипротеїуричну та метаболічну ефективність застосування генеричного лозартану – препарату Сентор («Гедеон Ріхтер») у хворих на хронічну хворобу нирок III стадії на тлі ЦД 2 типу

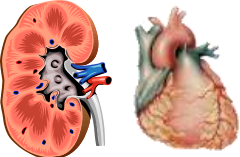
- У дослідження було включено 15 хворих з ХХН III стадії, діабетичної нефропатією та артеріальною гіпертензією віком від 47 до 62 років (середній вік складав $(56,01 \pm 2,59)$ років), у яких не було досягнуто цільових значень АТ застосуванням антагоністів кальцію або бета блокатора і діуретика на попередньому етапі лікування. Серед хворих переважали жінки – 9 (60 %).
- Сентор призначався в дозі 50 -100 мг протягом 9 місяців

Показник	До лікування	Після лікування	p
Систолічний АТ (мм рт.ст.)	169,5±5,8	133,57±1,58	<0,01
Діастолічний АТ (мм рт.ст.)	98,9±2,2	80,95±1,10	<0,01
ШКФ, мл/хв	52,84± 3,26	50,56±2,84	>0,05
Сечовина, ммоль/л	17,65±4,06	17,39±2,01	>0,05
Креатинін, ммоль/л	0,221±0,010	0,210±0,012	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,26	5,01±0,10	>0,05
Холестерин заг, ммоль/л	6,35±1,14	5,93±0,98	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,64±0,04	1,55±0,03	>0,05
Калій, ммоль/л	4,66±0,05	4,71±0,05	>0,05
Сечова кислота, ммоль/л	0,594±0,085	0,369±0,075	<0,05
Протеїнурія, г/добу	1,95±0,35	0,39±0,15	<0,01

Динаміка протеїнурії під впливом лікування



- Таким чином, лозартан (Сентор), може успішно використовуватися в лікування хворих на діабетичну нефропатію на тлі ЦД 2 типу в поєднанні з артеріальною гіпертензією, протеїнурією та гіперурикемією. Препарат добре переноситься хворими, не викликає небажаних метаболічних побічних ефектів.



Кардіо-

ІАПФ / АРА 2

Рено-

Практично **обов'язковий елемент**
лікувальної тактики при ХЗН ($\pm$ ЦД 1 и 2т)

Осн ціль: $\downarrow$ протеїнурії. **Втор ціль:** $\downarrow$ АД
Анти-АГ еф-сть при ХХН помірна

ІАПФ /
АРА 2

На ранніх стадіях. Тривало.
До ШКФ < 20 мл/м²

Дози титрувати **до цільових** і вище
(NKF, США)

Різке обмеження застосування
«подвійної» блокади РАС (ІАПФ+АРА2)



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ