

Palensky J. and Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Eng J Med* 341: 709–717M, 1999.

8. Remuzzi G. and Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New Eng J Med* 339: 1448–1456, 1998.

Рекомендуемая дополнительная литература

1. *The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* *Arch Intern Med* 157: 2413–2441, 1997.

2. Kaplan N. and Gifford R.W. Jr. Choice of Initial Therapy for Hypertension, *JAMA*, 20: 1577–1580, 1996.

3. Krakoff L. Treatment decision for hypertension. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Eds: Brady H.R. and Wilcox C.S. Publ: W.B. Saunders, Inc, Philadelphia, PA, 1998, Chapter 55, pp 387–391.

4. Kaplan N. Pharmacologic therapy. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension*, Eds: Brady H.R. and Wilcox C.S. Publ: W.B. Saunders, Inc, Philadelphia, PA, 1998, Chapter 57, pp 397–403.

5. Izzo J.L. and Black H.R. *Hypertension Primer 2nd Edition*, Am Heart Assoc., Publ: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II: уникальные препараты для защиты почки и сердечно-сосудистой системы

Кристофер С. Вилкок, доктор медицины и философии
Руководитель Отдела Нефрологии и Гипертензии Университетского Медицинского Центра Джорджтаун

ACEIs and ARB: Unique drugs for protection of the kidney and cardiovascular system

Christopher S. Wilcox, M. D., Ph. D.
Chief, Division of Nephrology and Hypertension Georgetown University Medical Center

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая нефропатия, прогрессирование нефропатий.

Обоснование использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина; опыт применения при хронической сердечной недостаточности и нефропатиях

На рис. 1 представлено соотношение между изменениями артериального давления (АД) и натриуреза. Как показано на рисунке, это соотношение смещается вправо под влиянием ангиотензина II (Ang II) и влево под действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА). Таким образом, этот класс препаратов в отличие от неспецифических сосудорасширяющих средств способствует снижению АД без компенсаторной задержки натрия почками. Именно эта особенность действия, устраняя нежелательную задержку жидкости в организме, является важным преимуществом ИАПФ и БРА. Хотя оба класса препаратов нарушают биологическую эффективность действия ренин-ангиотензинной системы, имеются данные, которые позволяют предполагать их взаимодополнение или, возможно, синергизм как при снижении АД [1], так



Рис. 1. Соотношение между изменениями артериального давления и натриуреза

* Перевод А.Р. Багдасарян

и при уменьшении протеинурии, наблюдаемом при гломерулярных заболеваниях почек [2].

Эффективность ИАПФ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) была изучена в семи контролируемых рандомизированных исследованиях. Они показали, что эти препараты у таких больных значительно влияют на летальность. Действие ИАПФ усиливало любое благоприятное воздействие, опосредованное через снижение АД, и оно было максимальным у пациентов с наиболее тяжелой ХСН.

Рандомизированное исследование HOPE («Надежда») включало группу из 9297 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые страдали каким-либо сосудистым заболеванием или сахарным диабетом и имели еще один дополнительный фактор риска сердечно-сосудистой патологии. В течение 5 лет больные получали рамиприл в дозе 10 мг ежедневно, витамин Е или плацебо. Оказалось, что у тех, кто принимал рамиприл, относительный риск отрицательных исходов, включая смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда и др., оказался значительно сниженным. Кроме того, у этих больных значительно реже наблюдались осложнения сахарного диабета. Это исследование, направленное на изучение возможностей профилактики тяжелых последствий сердечно-сосудистой патологии, имеет весьма важное значение. Оно показало, что ИАПФ эффективны для предотвращения развития болезни коронарных артерий и смерти у тех, кто подвержен их риску.

В другом рандомизированном исследовании, включавшем 11 000 больных и именуемом CAPPP, в течение 6 лет была прослежена эффективность каптоприла в сравнении с традиционной терапией диуретиками и/или бета-блокаторами для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у артериальной гипертензии. Значимых различий в эффекте какого-либо из видов терапии не выявлено. Однако принимая во внимание, что диуретики и бета-блокаторы являются признанными эффективными средствами предупреждения указанных

осложнений, следует считать, что ИАПФ также могут быть с успехом применены для их профилактики у таких пациентов. При более детальном анализе выяснилось, что у пациентов, получавших каптоприл, фатальные сердечно-сосудистые осложнения и прогрессирование сахарного диабета наблюдались реже, в то время как фатальные и нефатальные инсульты отмечены реже у пациентов, лечившихся диуретиками и/или бета-блокаторами. Последнее, по-видимому, объясняется тем, что, с одной стороны, имеется связь между уровнем АД и инсультами, а с другой стороны, применение диуретиков дает более заметный гипотензивный эффект у пожилых [3].

При сахарном диабете и предрасположенности к нефропатии последняя претерпевает следующие стадии: гиперфильтрации, начальной нефропатии с микроальбуминурией, клинически выраженной нефропатии, азотемии и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) (рис. 2). Рандомизированные исследования Lewis и соавт. [4] показали, что при нефропатии, осложняющей сахарный диабет I типа, применение каптоприла в течение 4 лет и более снижает вероятность удвоения концентрации креатинина в сыворотке крови или развития ТХПН. Ravid и соавт. [5] предприняли рандомизированное исследование эффективности ИАПФ в сравнении с плацебо у больных с сахарным диабетом II типа, имевших нормальное АД и нормальный уровень альбумина в плазме крови. Результаты оценивались по истечении шестилетнего периода наблюдений. К этому сроку у получавших плацебо повысилась экскреция белка, так что для группы в целом она возросла до диапазона микроальбуминурии. В то же время, у пациентов, лечившихся эналаприлом, экскреция альбумина оставалась в нормальных пределах (рис. 3). Под влиянием ИАПФ относительный риск развития микроальбуминурии снижался на 13%. Оба приведенных исследования относятся к изучению естественного течения сахарного диабета. Они показали, что применение ИАПФ может быть эффективным для предотвращения развития диабетической нефропатии,

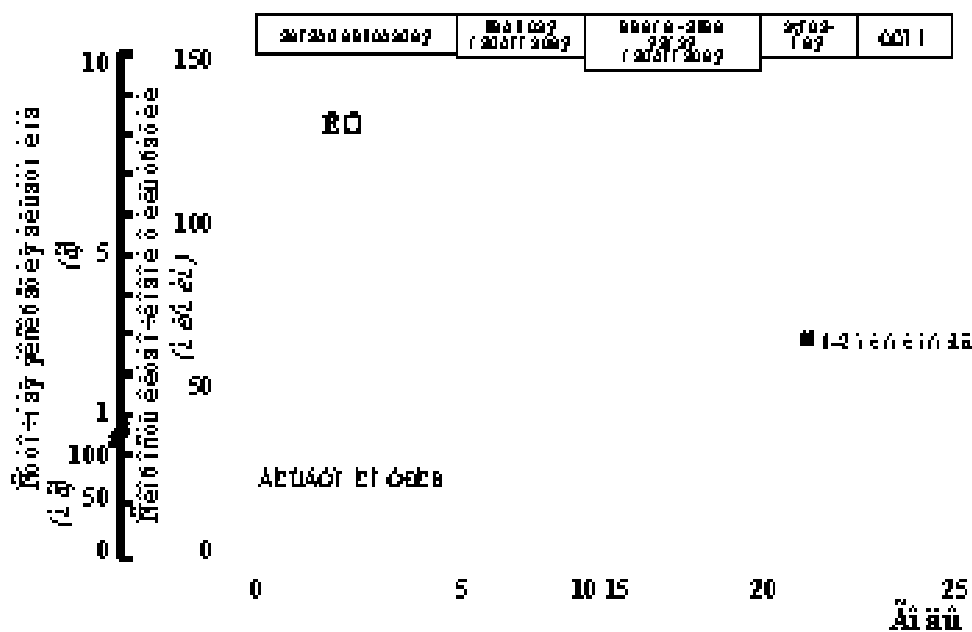


Рис. 2. Естественное течение диабетической нефропатии

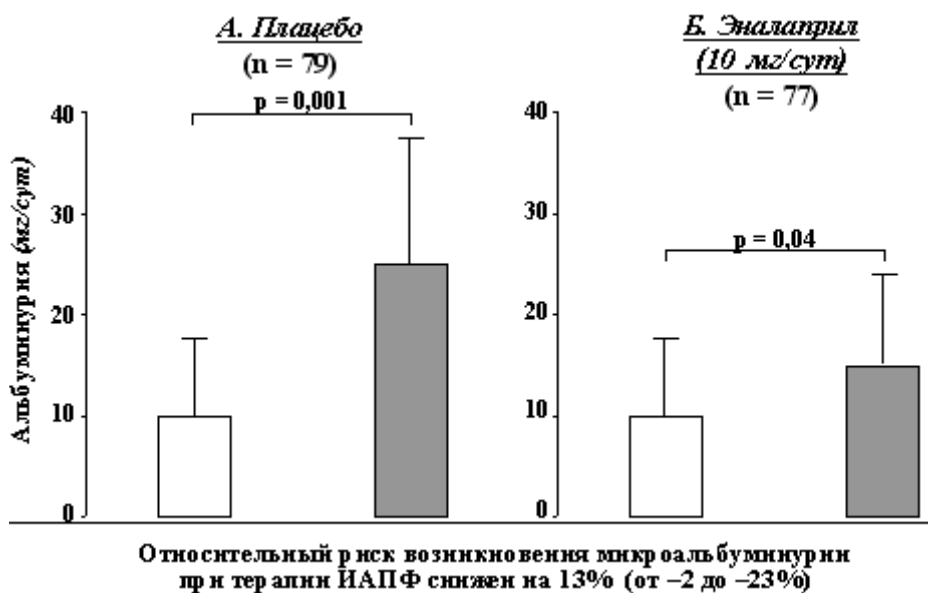


Рис. 3. Рандомизированное контролируемое исследование: 6-летнее применение ИАПФ у нормотензивных нормоальбуминурических пациентов с сахарным диабетом II типа [Curt. no Ravid M. et al. Ann Intern Med, 128:982-988, 1998]

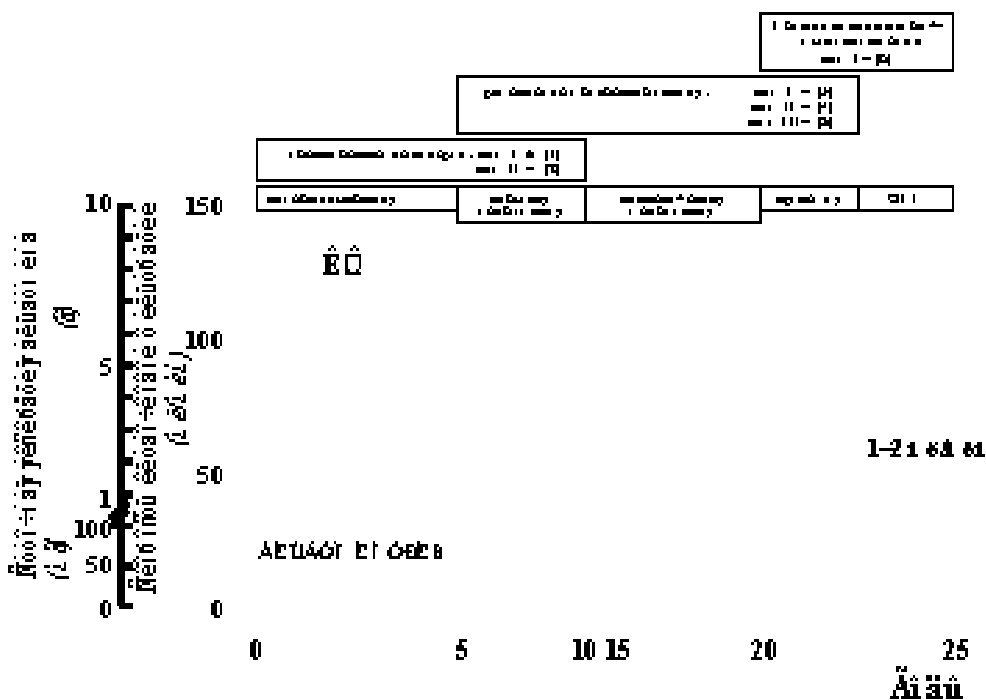


Рис. 4. Течение диабетической нефропатии: контролируемое исследование эффекта ИАПФ (в квадратных скобках указаны ссылки на следующие работы: [1] Euklid Study Group Lancet 349: 1787-1792, 1997; [2] Ravid M. et al. Ann Intern Med 128: 982-988, 1988; [3] Viberti G. et al. J Amer Med Ass 271: 275-279, 1993; [4] Ravid M. et al. Ann Intern Med 118: 577-581, 1996; [5] Lebovitz H.E. Kidney Int 45: S-150-S-155, 1994; [6] Levis E.J. N Eng J Med 329: 1456-1462, 1993)

а также тогда, когда она уже возникла. Как показано на рис. 4, терапия ИАПФ способствует торможению прогрессирования диабетической нефропатии на ее разных стадиях при сахарном диабете как I, так и II типа.

В большинстве случаев при сахарном диабете пациенты получают множественную медикаментозную терапию, нацеленную на устранение различных проявлений диабетического синдрома. В исследовании, именуемом STENO-2, в течение 4 лет прослежены большие

сахарным диабетом II типа с микроальбуминурией. При этом сравнивались результаты стандартного лечения и терапии, отличавшейся особым вниманием к фармакологической коррекции гипергликемии, лечением артериальной гипертензии с использованием ИАПФ, контролем дислипидемии, применением аспирина и антиоксидантов. В условиях такого усиленного режима лечения наблюдалось очень резкое снижение риска развития диабетической нефропатии, ретинопатии

или автономной нейропатии [6].

Pitt и соавт. [7] провели рандомизированное исследование у 1653 пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, получавших в течение двух лет терапию спиронолактоном (в дозе 25 мг) или плацебо. В группе больных, лечившихся спиронолактоном, значительно снижался риск смерти от сердечной недостаточности, внезапной смерти или инфаркта миокарда. Кроме того, при этом значительно снижалось также число госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности или других кардиальных осложнений.

Согласно многим эпидемиологическим данным, уровень протеинурии является очень строгим предиктором прогрессирования заболеваний почек [8]. В плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, выполненных у больных с недиабетической «протеинурической» хронической почечной недостаточностью (ХПН), было показано, что ИАПФ способствуют 50-процентному замедлению скорости прогрессирования ХПН, которое оценивалось по сроку удвоения (повышения в 2 раза) концентрации креатинина сыворотки крови.

Эффект БРА на протеинурию оказался таким же, как действие ИАПФ. Более того, есть основания полагать (если подтвердятся предварительные результаты), что антипротеинурическое действие ИАПФ и БРА при нефропатиях может быть взаимодополняющим. Поскольку протеинурия является бесспорным предиктором неблагоприятного прогноза нефропатий, вполне вероятно, что БРА могут быть столь же эффективными для торможения прогрессирования болезней почек, как ИАПФ. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. У ряда пациентов благоприятный результат может быть достигнут при комбинации обеих групп препаратов.

Таким образом, ИАПФ и БРА, по-видимому, являются препаратами со специальными или уникальными возможностями предотвращения неблагоприятных

исходов при застойной хронической сердечной недостаточности, болезни коронарных артерий и заболеваний почек, протекающих с протеинурией.

Отдельные лекарственные категории: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента

ИАПФ блокируют образование активного ангиотензина II (Ang II) из неактивного предшественника – ангиотензина I. Кроме того, они блокируют также деградацию кининов. Поэтому их действие приводит к снижению образования вазоконстриктора Ang II и повышает тканевой уровень содержания кининов – вазодилататоров.

Эти препараты менее эффективны у пожилых лиц и у афро-американцев, у которых активность ренина плазмы снижена, если только они не соблюдают диету с низким содержанием натрия и не получают диуретики. ИАПФ нарушают способность к физическим упражнениям и снижают сексуальную функцию.

Они уменьшают протеинурию, замедляют прогрессирование диабетической нефропатии и почечных заболеваний, протекающих с протеинурией. Эти препараты используются также для контроля полицистемии после трансплантации почки. Они могут продлевать выживаемость пересаженной почки.

Кроме того, ИАПФ благоприятно воздействуют на симптомы и выживаемость больных с застойной сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией.

Побочные эффекты ИАПФ включают непродуктивный кашель, возникающий у 5–20% больных. Может возникать гиперкалиемия, но она более характерна для больных с почечной недостаточностью. Иногда возникает аллергия. Большинство ИАПФ экскретируется почками, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция их дозы. Не требует уменьшения дозы фозинаприл, так как он метаболизируется.

ИАПФ противопоказаны при беременности, а также при двустороннем стенозе почечных артерий, когда они могут вызвать азотемию. В табл. 1 даны некоторые особенности отдельных препаратов класса ИАПФ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

БРА блокируют рецепторы AT₁, опосредующие большинство влияний Ang II на почки и сердечно-сосудистую систему.

Таблица 1
Отдельные ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента
в лечении артериальной гипертензии

Препарат	Период полувыведения	Начальная доза, мг/сут	Частота приема в сут	Диапазон дозы, мг/сут
Беназеприл (Lotensin)	10–11	5	1 или 2 раза	5–40
Каптоприл (Capoten)	2	25–30	2 или 3 раза	25–150
Эналаприл (Vasotec)	11	2,5–5	1 или 2 раза	5–40
Фозиноприл (Monopril)	12	10	1 раз	10–40
Лизиноприл (Zestril)	12	5	1 раз	5–40
Моксиприл (Univas)	2–9	7,5	2 раза	7,5–15
Кузиноприл (Accupril)	25	10	1 раз	5–80
Рамаприл (Altace)	13–17	2,5	1 раз	1,25–20
Трандолаприл (Mavik)	16–24	1	1 раз	1–4

Таблица 2
Отдельные блокаторы рецепторов ангиотензина
в лечении артериальной гипертензии

Препарат	Период полувыведения	Начальная доза, мг/сут	Частота приема в сут	Диапазон дозы, мг/сут
Кандезартан (Atacand)	7* (4–11)	8–16	1 раз	8–32
Эпросартан (Teveten)	7 (5–9)	400	2 раза	400–800
Ирбезартан (Avalto)	13 (11–15)	150	1 раз	150–300
Лозартан (Cozaar)	2* (6–9)	25	1 или 2 раза	25–100
Телмисартан (Micardis)	24	20–40	1 раз	40–80
Вальсартан (Diovan)	9	80	1 раз	80–320

* Эффективный период полужизни удлиняется благодаря присутствию активных метаболитов

Таблица 3

Начальная терапия артериальной гипертензии с учетом конкретных условий

Существующее условие	Диуретики	ИАПФ или БРА	Альфа-блокатор	Бета-блокатор	Недигидропиридиновый кальциевый блокатор	Дигидропиридиновый кальциевый блокатор
Пожилкой возраст	+++	±	+	±	+	+
Афро-американская раса	++	±	+	±	++	++
Кардиальная астма	+	+	+	+++	++	±
Состояние после инфаркта миокарда	+	+++	+	+++	+	-
Застойная сердечная недостаточность с систолической дисфункцией	+++	+++	+	++	-	-
Цереброваскулярная болезнь	+	+	±	+	+	+
Заболевания почек с протеинурией, включая диабетическую нефропатию	++	+++ *	+	+	+	+
Заболевания почек без протеинурии	+++	+	+	+	+	+
Дислипидемия	+	++	++	± **	+	+
Простатизм	+	+	+++	+	+	+
Мигрень	+	+	+	+++	+++	+
Супервентрикулярная тахикардия	+	+	+	+++	+++	±
Старческий тремор	+	+	+	+++	+	+

Примечания. +++ Бесспорно показан, что подтверждено клиническими испытаниями или большим клиническим опытом. ++ Предпочтителен. + Приемлем. ± Приемлем с оговоркой. - Противопоказан.

* Гиперкалиемия чаще всего возникает при почечной недостаточности, и в таких случаях необходим более частый контроль.
 ** Кардиоселективные бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью обычно не усугубляют дислипидемию

Таким образом, они эффективны во многих случаях, которые отвечают на действие ИАПФ. Большинство этих препаратов эффективны при однократном в сутки приеме. Диуретики и ограничение поступления соли усиливают их гипотензивный эффект. Эти препараты не вызывают кашля. Они метаболизируются и, как правило, не требуют коррекции дозы при почечной недостаточности. Хотя некоторые из БРА метаболизируются через систему печени P450, клинически заметные признаки их взаимодействия с другими лекарственными препаратами не отмечены.

БРА противопоказаны при беременности, а также при двусторонней реноваскулярной болезни. Подробности, касающиеся отдельных препаратов, даны в табл. 2. Выбор препарата зависит также от сопутствующих заболеваний.

Литература

1. Wilcox C.S. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int.* 44: 1379–1390, 1993.
2. Muller F.B., Sealey J.E., Case D.B., Atlas S.A., Pickering T.G. and Pecker M.S. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med* 80: 633–644, 1986.
3. Frederickson E.D., Wilcox C.S., Buccì C.M., Loon N.R., Peterson J.C., Brown N.L., Thompson R.D., Smith T.B. and Wingo C.S. A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. *Arch. Intern. Med.* 150: 569–572, 1990.
4. Fommei E., Gbione S., Hilson A.J.W., Mezzasalma H.Y., Oei H.-Y., Volterrani D. and The European Multicentre Study Group. Captopril radionuclide test in renovascular hypertension: a European multicentre study. *Eur J Nuc Med* 20: 617–623, 1993.
5. Nally J., Chen C., Fine E., Fommei E., Gbione S., Geyskes G., Hoffer P.B. and Sfakianakis G. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography: a consensus statement. *Am J Hypertens* 4: 7495–7525, 1991.
6. Prigent A. The diagnosis of renovascular hypertension: the role of captopril renal scintigraphy and related issues. *Eur J Nuc Med* 20: 625–644, 1993.
7. Black H.R., Bourgoignie J.J., Pickering T., Svetkey L., Saddler M.C., Setaro F.J. and Textor S.C. Report of the working party group for patient selection and preparation. *Am J Hypertens* 4: 7455–7465, 1991.
8. Erbslob-Moller B., Dumas A., Roth D., Sfakianakis G.N. and Bourgoignie J.J. Furosemide-¹²⁵I-hippuran renography after angiotensin-converting enzyme inhibition for the diagnosis of renovascular hypertension.

- Am. J. Med. 90: 23–29, 1991.
9. Krijnen P., van Jaarsveld B., Steyerberg E.W., Man in't Veld A.J. and Schalekamp M.A. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 129: 705–711, 1998.
10. Krumme B., Blum U., Schwertfeger E., Flugel P., Hollstin F., Schollmeyer P. and Rump L.C. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kid. International* 50: 1288–1292, 1996.
11. Appel R.G., Bleyer A.J., S. Reavis and Hansen K.J. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int.* 48: 171–176, 1995.
12. Olbright C.J., Katrin P., Prokop M., Chavan A., Schaefer-Prokop C.M., Jandeleit K., Koch K.M. and Galanski M. Minimally invasive diagnosis of renal artery stenosis by spiral computed tomography angiography. *Kidney Int.* 48: 1332–1337, 1995.
13. Lerman L.O., Taler S.J., Textor S.C., Sbeedy P.F., Stanson A.W. and Romero J.C. Computed tomography-derived intrarenal blood flow in renovascular and essential hypertension. *Kidney Int.* 49: 846–854, 1996.
14. Choyke P.L., Austin H.A., Frank J.A., Girton M.E., Diggs R.L., Dwyer A.J., Miller L., Nussenblatt R., McFarland H. and Simon T. Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 41: 1595–1598, 1992.
15. Ros P.R., Ganger J., Stoupis C., Burton S.S., Mao J., Wilcox C.S. and Briggs R. Magnetic resonance angiography combined with gadopentetate dimeglumine magnetic resonance imaging renography for the diagnosis of renovascular hypertension. *Radiol.* 1995.
16. Postma C.T., Joosten F.B.M., Rosenbusch G. and Thein T. Magnetic resonance angiography has a high reliability in the detection of renal artery stenosis. *Am J Hypertens.* 10: 957–963, 1997.
17. Lawrence W.F., Grist T.M., Brazy P.C. and Fryback D.G. Magnetic resonance angiography in progressive renal failure: A technology assessment. *Am. J. Kidney Dis.* 25: 701–709, 1995.

Рекомендуемая дополнительная литература

1. Brady H.R. and Wilcox C.S. *Therapy in Nephrology and Hypertension.* Publ: W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1998.
2. Fredrickson E., Wilcox C.S., Buccì C.M., Loon N.R., Peterson J.C., Brown N.L., Thompson R.D., Smith T.B. and Wingo C.S. A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. *Arch Intern Med.* 150: 569–572, 1990.
3. Wilcox C.S. *Atlas of Diseases of the Kidney, Volumes.* Schrier, R.W. (Ed.) Publ: Current Medicine Inc, Philadelphia, PA, 1998.
4. Wilcox C.S. *Renovascular hypertension.* In: *Textbook of Nephrology, Fourth Edition.* Massry, S.G. and Glassock, R.J. (Eds.) Publ: Lippincott, Williams & Wilkins, Inc., Baltimore, MD, In press, 1999.
5. Wilcox C.S. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Nephrology Forum.* *Kidney Int.* 44: 1379–1390, 1993.