



# Артериальная гипертония, курение, почки – что общего?

## Результаты исследования ИРИС

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова от имени исследователей ИРИС  
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, Москва

Существует тесная взаимосвязь между артериальной гипертонией (АГ) и функциональным состоянием почек. Важнейшим патогенетическим механизмом АГ является недостаточное выведение натрия и воды почками. В то же время поражение почек вследствие АГ приводит к развитию первичного гипертонического нефроангиосклероза. Гипертонический нефроангиосклероз является второй по частоте встречаемости причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН) после диабетической нефропатии.

Для оценки функционального состояния почек в клинической практике чаще всего применяется определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время для выявления нефропатии (любого генеза) используется определение альбумина в моче. Нефропатия диагностируется при наличии минимальной микроальбуминурии (МАУ) от 30 до 300 мг/сут, исключенном почечном генезе АГ и, что более важно, при нормальной функции почек. Экскреция альбумина более 300 мг/сут расценивается как протеинурия.

Риск развития поражения почек при АГ с явными клиническими проявлениями, такими как протеинурия и/или повышение уровня креатинина, зависит от многих факторов – возраста, расы, наследственности, величины артериального давления (АД), эффективности антигипертензивной терапии, курения и т.д. Наиболее регулируемые факторами риска развития ХПН у больных АГ являются курение и величина АД.

### Курение, АГ и патология почек

Курение и раньше связывали с развитием и прогрессированием патологии почек. Австралийские ученые доказали взаимосвязь между курением и некоторыми показателями нарушения функции почек, в частности снижением СКФ и альбуминурией у здоровых людей. Причем, чем больше были продолжитель-



### Нефроангиосклероз

Структурные изменения в почках, характерные для нефроангиосклероза, заключаются в развитии фиброза паренхимы, поражении сосудов (преимущественно прегломерулярных мелких артерий и артериол) в виде их гиалиноза, фиброплазии интимы, утолщения меди. В поздней стадии клубочки склерозируются, канальцы атрофируются, почки уменьшаются в размерах, развивается терминальная ХПН, требующая проведение гемодиализа или пересадки почки.

ность и интенсивность курения на протяжении всей жизни, тем меньше была СКФ и больше соотношение альбумин/креатинин в моче. Был сделан вывод о том, что даже при отсутствии таких факторов риска ХПН, как АГ или сахарный диабет, курение оказывает значимое повреждающее воздействие на почки. Влияние никотина на функцию почек опосредуется через повышение активности симпатической нервной системы (увеличение АД и частоты сердечных сокращений – ЧСС); увеличение почечного сосудистого сопротивления; развитие атеросклеротических изменений почечных артерий; пролиферацию гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов и мезангиальных клеток; прямое токсическое действие на эндотелиоциты; оксидативный стресс; уменьшение образования NO; токсическое воздействие на клетки канальцев; усиление агрегации тромбоцитов и нарушение метаболизма липопротеинов и гликозаминогликанов. При этом не надо забывать, что даже у здорового человека, выкурившего одну сигарету, происходит транзиторное повышение АД, которое наблюдается через 3–5 мин и продолжается минимум 15 мин, а при большом количестве выкуриваемых сигарет повышенное АД сохраняется значительно дольше. У больных АГ величина и длительность повышения АД при курении намного больше и при этом значительно снижается эффективность антигипертензивной терапии.

### Лечение больного с АГ и

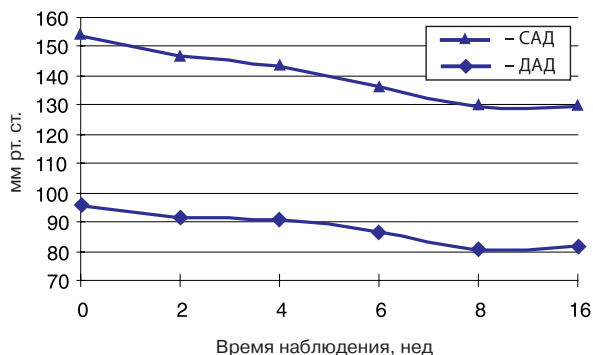
### поражением почек

Лечение больного с АГ и микроальбуминурией требует комплексного подхода. Обязательно используются немедикаментозные методы в виде отказа от курения, уменьшения потребления соли и борьбы с ожирением. Для достижения целевого уровня АД и уменьшения МАУ или протеинурии назначаются лекарственные препараты.

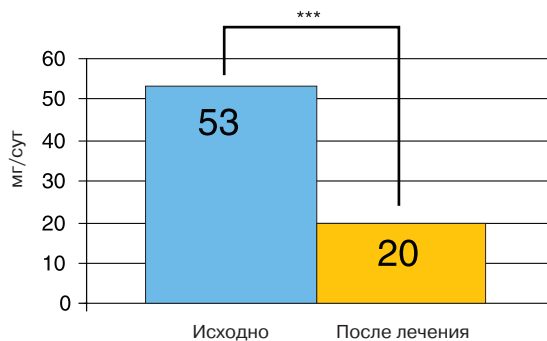
### Каким же должен быть идеальный нефропротективный препарат?

Он должен оказывать антигипертензивное и антипротеинурическое действие, быть метаболически нейтральным и хорошо переноситься. Сейчас препаратами выбора для больных АГ с поражением почек являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА). Они показаны всем больным с МАУ и протеинурией, начиная с АД, равного 130/85 мм рт. ст. Применение ИАПФ и БРА снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, значительно удлиняет додиализный период, а у части пациентов полностью устраняет необходимость в нем. Если нет признаков ХПН, предпочтение отдается препаратам с преимущественно почечным путем выведения (лизиноприл, кандесартан). При снижении СКФ назначают препараты с печеночным путем выведения (телмисартан, фозиноприл). При лечении необходимо добиваться жесткого контроля АД < 130/80 мм рт. ст. и уменьшения протеинурии или МАУ до величин, близких к нормальным. Для достижения целевого уровня АД

**Рис. 1.** Динамика АД на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла с ГХТ (n=36).

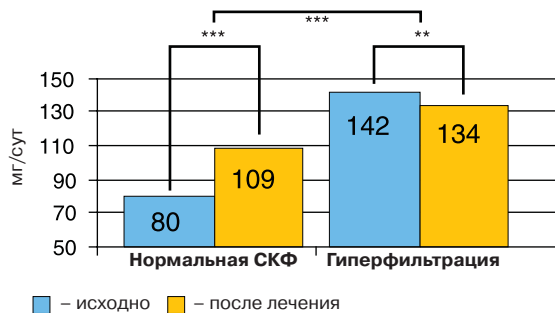


**Рис. 2.** Динамика МАУ на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла с ГХТ (Ирузид®; n=36).



\*\*\*  $p < 0,001$

**Рис. 3.** Динамика СКФ в зависимости от ее исходного уровня на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла с ГХТ (n=36).



Т.И.Коткина, С.Ю.Марцевич, О.М.Моисеева, Н.А.Фельдшерова.

\*\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$

при поражениях почек часто требуется комбинированная терапия, поэтому к ИАПФ или БРА можно добавить диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек – петлевой диуретик) и/или антагонист кальция (дилтиазем, фелодипин, лерканидипин).

### Исследование ИРИС

**Цель исследования** ИРИС (Ирумед® и Ирузид®): оценка антигипертензивной эффективности и органопротективных свойств в лечении больных АГ); изучить антигипертензивную эффективность и влияние на функцию почек терапии ИАПФ лизинопри-



## Клинические рекомендации

- 1 Монотерапия лизиноприлом (Ирумед®) в дозе 10–20 мг/сут позволяет достичь и сохранить целевой уровень АД у 37% больных. При недостаточном снижении АД на фоне монотерапии данным препаратом антигипертензивный эффект последнего может быть потенцирован добавлением 12,5–25 мг ГХТ (в виде фиксированной комбинации – препарат Ирузид®).
- 2 Лечение Ирузидом® позволяет достичь целевого уровня АД у 95% пациентов с АГ I–II степени тяжести.

- 3 Больные, оказавшиеся нечувствительными к монотерапии Ирумедом®, характеризуются более высоким уровнем ДАД и более выраженными функциональными изменениями почек (больший уровень креатинина крови и МАУ, меньшая СКФ).
- 4 Терапия Ирумедом® и Ирузидом® оказывает нефропротективное действие, заключающееся в значимом уменьшении выраженности МАУ и корригирующем воздействии на СКФ.

лом (Ирумед®) и его фиксированной комбинацией с диуретиком гидрохлоротиазидом – ГХТ (Ирузид®) у больных АГ.

### Материалы и методы

В исследование был включен 61 пациент с АГ. За время наблюдения выбыло 3 больных: 1 из-за развития побочного явления (сухой кашель) и 2 из-за недостаточного антигипертензивного эффекта терапии. Полностью завершили исследование 58 пациентов (27 мужчин и 31 женщина), 33–75 лет ( $55 \pm 11$  лет), со средней длительностью АГ  $12 \pm 5$  лет. У 61% больных имела место АГ I и у 39% II степени тяжести согласно классификации ВНОК 2004 г. по уровню АД. Исходно СКФ составила  $99 \pm 34$  ( $60$ – $187$ ) мл/мин, у 28% больных выявлена гиперфильтрация. МАУ выявлена у 72% больных, средний уровень МАУ составил  $45 \pm 45$  мг/сут ( $5$ – $290$  мг/сут). Через 2 нед "отмывочного" периода среднее по группе клиническое систолическое АД (САД) составило  $151 \pm 9$  мм рт. ст., клиническое диастолическое АД (ДАД) –  $92 \pm 9$  мм рт. ст., ЧСС –  $74 \pm 9$  уд/мин. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес, стенокардия II–III функционального класса, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек.

Исследование было многоцентровым, открытым, последовательным. Длительность наблюдения составила 16–18 нед.

Перед включением в исследование у всех больных собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациентам, соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, отменяли предшествующую антигипертензивную терапию (только для пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты). Через 2 нед

"чистого фона" всем больным назначали лизиноприл в дозе 10 мг/сут однократно утром. Через 2 нед у больных, не достигших целевого уровня АД ( $<140/90$  мм рт. ст.), а при наличии МАУ  $<130/80$  мм рт. ст.), дозу лизиноприла увеличивали в 2 раза (20 мг/сут). Если монотерапия лизиноприлом не позволяла достичь целевого уровня АД, то к лечению добавляли диуретик ГХТ в виде фиксированной комбинации с лизиноприлом (20/12,5 мг – Ирузид®) – 1 таблетка однократно утром – и назначали дополнительный визит через 2 нед, после чего оценивали эффективность комбинированной антигипертензивной терапии по АД клиническому (АД<sub>кл.</sub>). При недостижении целевого уровня АД на фоне комбинированной терапии его суточную дозу увеличивали в 2 раза (40/25 мг лизиноприла и ГХТ соответственно). Таким образом, через 8 нед от начала лечения заканчивалась фаза титрования доз и больные получали как монотерапию лизиноприлом в дозе 10 или 20 мг/сут, так и комбинированную терапию лизиноприлом и ГХТ в дозе 20/12,5 или 40/25 мг/сут. При отсутствии антигипертензивного эффекта (снижение САД и/или ДАД менее чем на 10% от исходного) на фоне комбинированной терапии лизиноприлом и ГХТ в дозе 40/25 мг/сут пациент выводился из исследования, и ему давались рекомендации по дальнейшему лечению. При достижении целевого уровня АД больные продолжали то лечение, на фоне которого оно было достигнуто, до полного завершения исследования. В случае выявления ускользания антигипертензивного эффекта терапии пациент переводился на следующую ступень.

Во время всех визитов контролировали АД<sub>кл.</sub>, ЧСС, регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты и нежелательные явления, если таковые имелись. Биохимический анализ крови (К, Na, креатинин, глюкоза, АсАТ, АлАТ),

пробу Реберга для расчета СКФ, определение уровня МАУ в суточной моче проводили исходно и через 16 нед лечения. Контрольное исследование анализа крови (К, Na, креатинин) и пробу Реберга проводили через 8 нед лечения.

АД<sub>кл.</sub> определялось как среднее трех измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 10–15 мин отдыха, а также стоя, через 1 мин до приема препарата в день визита. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД<sub>кл.</sub> принимали снижение ДАД<sub>кл.</sub> на 10% или на 10 мм рт. ст. и САД<sub>кл.</sub> на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД<sub>кл.</sub> на фоне терапии считалось достижение АД  $<140/90$  мм рт. ст.

Состояние функции почек как органа-мишени при АГ и ее динамику оценивали с помощью пробы Реберга с расчетом СКФ и определения МАУ в суточной моче. СКФ рассчитывали методом Реберга–Тареева [(концентрация креат. мочи/концентрация креат. крови) × минутный диурез]. Нормальными значениями СКФ считали 80–120 мл/мин. СКФ  $>120$  мл/мин расценивали как гиперфильтрацию. Для определения МАУ использовали спектрофотометрию на биохимическом анализаторе Express plus (Bayer). Минимальная определяемая концентрация альбумина при использовании данного метода была равна 0,9 мг/л. Суточную экскрецию альбумина рассчитывали по формуле  $МАУ_{24} = C_a \times V_{порц}$ , где  $C_a$  – концентрация альбумина в суточной моче (в мг/л),  $V_{порц}$  – объем мочи за 24 ч. Критерием МАУ считали величину экскреции альбумина с мочой 20–300 мг/сут.

### Результаты и обсуждение

На фоне монотерапии лизиноприлом в дозе 10–20 мг/сут в целом по группе через 4 нед терапии отмечалось достоверное снижение АД с  $151 \pm 9/92 \pm 9$  до  $137 \pm 9/86 \pm 9$  мм рт. ст. с  $\Delta = -14 \pm 7/-6 \pm 6$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ . Нормализация АД<sub>кл.</sub> достигнута у



## Режим дозирования лекарственного препарата

### ИРУЗИД® (комбинированный препарат)

Препарат назначают внутрь по 1 таб. (10 мг + 12,5 мг или 20 мг + 12,5 мг) 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 20 мг + 25 мг 1 раз/сут.

Пациентам с почечной недостаточностью при КК от 80 до 30 мл/мин Ирузид можно применять только после титрования дозы отдельных компонентов препарата. Рекомендованная начальная доза лизиноприла при неосложненной почечной недостаточности составляет 5–10 мг/сут.

*Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.*

37% больных, в том числе у 55% по САД<sub>ккл.</sub> и у 50% – по ДАД<sub>ккл.</sub>. Следующий визит пациентов, достигших целевого уровня АД, происходил через 4 нед (8 нед после начала лечения). В дальнейшем речь пойдет только о больных, переведенных на комбинированную терапию лизиноприлом с ГХТ.

Пациенты, не достигшие целевого уровня АД на фоне монотерапии, исходно имели более высокий уровень ДАД (95±6 мм рт. ст. против 87±10 мм рт. ст.;  $p=0,01$ ), креатинина (102±20 мкмоль/л против 83±12 мкмоль/л;  $p<0,001$ ), МАУ (53±25 мг/сут против 33±19 мг/сут;  $p<0,05$ ) и меньшую СКФ (87±25 мл/мин против 117±40 мл/мин;  $p=0,002$ ). Также у них наблюдалось достоверно меньшее снижение АД<sub>ккл.</sub> ( $\Delta=-10\pm6/-5\pm4$  против  $\Delta=-21\pm10/-8\pm7$ ,  $p<0,05/0,001$ ).

Пациентам, не достигшим целевого уровня АД<sub>ккл.</sub> на фоне монотерапии лизиноприлом (n=38), к лечению добавляли 12,5 мг ГХТ в виде фиксированной комбинации (Ирузид®) и назначали дополнительный визит через 2 нед. С 4-й по 6-ю неделю лечения на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла и ГХТ в дозе 20/12,5 мг/сут целевого уровня АД достигли 74% пациентов этой группы, а остальным (n=10) дозы лизиноприла и ГХТ увеличили в 2 раза.

Исходно у больных, которым потребовалась комбинированная терапия, АД составило 153±9/95±6 мм рт. ст. Лечение лизиноприлом позволило снизить АД до 143±6/90±7 мм рт. ст. ( $\Delta=-10\pm6/-5\pm4$  мм рт. ст.,  $p<0,05$ ). Добавление тиазидного диуретика в виде перевода на фиксированную комбинацию лизиноприла с ГХТ в дозе 20–40/12,5–25 мг/сут позволило дополнительно уменьшить АД до 129±7/80±6 мм рт. ст. ( $\Delta=-14\pm5/-10\pm3$  мм рт. ст.,  $p<0,01$ ; рис. 1). Нормализация АД<sub>ккл.</sub> к 8-й неделе терапии была достигнута у 95% больных. Во время этого визита из

исследования выбыли 2 пациента в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом. Оставшиеся больные продолжили подобранное лечение.

От 8 к 16-й неделе комбинированной терапии наблюдалась стабилизация антигипертензивного эффекта. Достоверной динамики АД<sub>ккл.</sub> выявлено не было ( $\Delta=0,2\pm6/1\pm4$  мм рт. ст.). В целом 16-недельная терапия привела к достоверному снижению АД<sub>ккл.</sub> с 153±9/95±6 до 129±8/80±6 мм рт. ст. ( $\Delta=-24\pm12/-15\pm7$  мм рт. ст.,  $p<0,001$ ; см. рис. 1). Достоверной динамики ЧСС не отмечено. Целевого уровня АД<sub>ккл.</sub> достигли 35 пациентов из 36, принимавших фиксированную комбинацию лизиноприла с ГХТ. Снижение АД за 16 нед лечения у пациентов, достигших целевого уровня АД на фоне моно- и комбинированной терапии, было сопоставимым.

Поскольку пациенты с почечной недостаточностью не включались в исследование, уровень креатинина крови у больных был в пределах нормальных значений 102±20 (64–140) мкмоль/л. СКФ варьировала от 60 до 148 (87±25) мл/мин. У 14% больных выявлена гиперфильтрация. В литературе имеются указания на преобладание гиперфильтрации на ранних стадиях АГ. При корреляционном анализе было подтверждено наличие возрастзависимого снижения СКФ ( $R=-0,38$ ,  $p=0,02$ ), показанного в фундаментальных исследованиях. Зависимости СКФ от уровня АД<sub>ккл.</sub> не выявлено, однако имелась отрицательная корреляция с уровнем креатинина плазмы ( $R=-0,46$ ,  $p<0,05$ ), что свидетельствует о компенсаторном характере гиперфильтрации, направленном на уменьшение объема циркулирующей крови и увеличение экскреции натрия. Гиперфильтрация является основным неиммунным механизмом прогрессирования гипертонической нефропатии, ведущей со временем к снижению

СКФ и повышению уровня азотистых шлаков крови, что подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости уровня креатинина крови от СКФ. МАУ была выявлена у 75% больных. Суточная экскреция альбумина составила 53±25 (5–290) мг/сут. Выраженность МАУ нарастала с увеличением тяжести АГ ( $R=0,57$ ,  $p=0,003$ ) от 37±14 мг/сут при I степени до 59±29 мг/сут при II степени тяжести АГ ( $p=0,003$ ).

Лечение фиксированной комбинацией лизиноприла с ГХТ привело к снижению уровня МАУ (рис. 2) более чем в 2 раза ( $\Delta\text{МАУ}=-33\pm24$  мг/сут;  $p<0,001$ ), а также увеличению СКФ с 80±17 до 109±18 мл/мин ( $\Delta\text{СКФ}=29\pm18$  мл/мин;  $p<0,001$ ) у больных с исходно нормальной СКФ и уменьшению СКФ с 142±12 до 134±12 мл/мин ( $\Delta\text{СКФ}=-8\pm15$  мл/мин;  $p<0,05$ ) при исходной гиперфильтрации (рис. 3). Разнонаправленное влияние терапии на СКФ у больных с исходно нормальной и повышенной СКФ является положительным моментом, поскольку гиперфильтрация в настоящее время рассматривается как основной неиммунный механизм развития нефросклероза, что ведет к прогрессированию АГ и развитию почечной недостаточности. Отсутствие снижения СКФ на фоне антигипертензивной терапии у больных без гиперфильтрации свидетельствует об отчетливом нефропротективном эффекте терапии. Реабсорбция на фоне терапии значимо не изменялась. Снижение уровня МАУ за 16 нед терапии произошло у всех больных (100%); исходно повышенный уровень МАУ нормализовался у 82% больных. Считается, что наиболее эффективно способно уменьшать МАУ терапия ИАПФ и БРА при сохранении или повышении исходного уровня СКФ.

Биохимические показатели крови (калий, натрий, глюкоза, АЛТ, АсАТ) на фоне терапии обоими препаратами достоверно не изменялись. Переносимость терапии лизиноприлом и его фиксированной комбинации с ГХТ была хорошей, различий по переносимости не выявлено. Нежелательные явления в виде сухого кашля были зарегистрированы у 1 больного, имели легкую степень выраженности и прошли самостоятельно после отмены препарата.