

© А.М.Есаян, 2003
УДК 616.613-002-036

А.М. Есаян

РЕНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН I-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

A.M. Essaian

RENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS AT ADMINISTRATION OF INHIBITORS OF ANGIOTENSIN I -CONVERTING ENZYME

Курс нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ.
Key words: chronic renal failure, arterial hypertension, ACE inhibitors.

Вопрос:

Спрашивает врач-нефролог, главный врач Республиканской больницы № 3 Республики Тыва А.Ш.Бодур-Ооржак

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с хронической почечной недостаточностью возможно нарастание уровня креатинина плазмы. В чем причина таких изменений и каковы современные подходы ведения больных в подобных ситуациях?

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, профессор, руководитель курса нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова А.М.Есаян

У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и артериальной гипертензией (АГ) нередко имеет место нарастание уровня креатинина плазмы при медикаментозном снижении артериального давления (АД). Подобное состояние по-видимому будет встречаться все чаще в связи с новыми подходами к более жесткому контролю АД при ХПН [1]. Для многих врачей первой реакцией в таких случаях обычно является снижение дозы гипотензивных препаратов. Это обусловлено широко распространенным мнением, что агрессивное снижение АД может привести к повреждению почки. Обычно врач успокаивается, видя возврат цифр креатинина плазмы к прежнему уровню по мере повышения АД. К сожалению, по-

добный подход не является оптимальным в плане долгосрочного прогноза. На самом деле ухудшение функциональных показателей обусловлено не структурными повреждениями почек, а гемодинамическими причинами вследствие нарушения т.н. почечной ауторегуляции [2].

Нормальная почечная ауторегуляция позволяет поддерживать в почках строго постоянный ренальный кровоток и клубочковую фильтрацию при вариациях среднего АД в пределах 80–160 мм рт.ст. (рисунок). Этот процесс связан с двумя механизмами, присущими почкам: миогенной релаксацией афферентной артериолы и канальцево-клубочковым механизмом обратной связи. Миогенный рефлекс, присущий афферентной артериоле, обуславливает расширение сосуда при снижении системного АД и сокращение его при нарастании уровня АД [2]. Канальцево-клубочковый механизм обратной связи вносит свой дополнительный вклад в регуляцию внутриклубочковой гемодинамики посредством ответа на изменение концентрации хлористого натрия в дистальном канальце [3]. Функционирование канальцево-клубочкового механизма обратной связи опосредовано ангиотензином-I. Последний вызывает вазоконстрикцию эфферентной артериолы в случае снижения перфузионного давления в почке, тем самым увеличивая внутриклубочковое перфузионное давление и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

В норме при среднем АД на уровне примерно 80 мм рт.ст. афферентная артериола максимально расширена и дальнейшее снижение АД приводит к соответствующему снижению СКФ и эффективно-

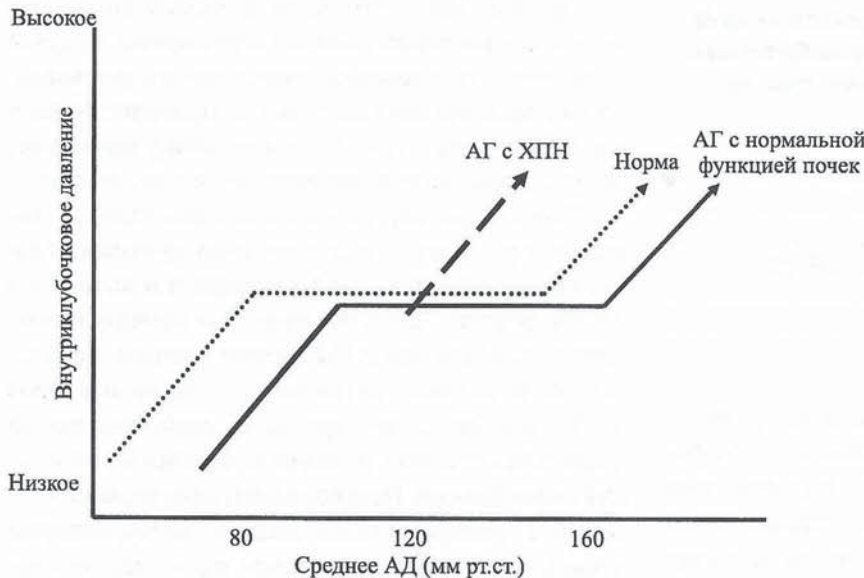


Рисунок. Почечная ауторегуляция внутриклубочкового давления.

го почечного кровотока. Наоборот, при превышении цифр АД верхней точки т.н. ауторегуляторной кривой (~160 мм рт.ст.) дальнейшее нарастание АД сопровождается параллельным повышением внутриклубочкового перфузионного давления, приводя к прямой трансмиссии системного АД на клубочек [4].

При длительно существующей АГ мелкие артерии почек, включая афферентные артериолы, подвергаются существенным изменениям, которые влияют на почечную ауторегуляцию. Первоначально возникает эндотелиальная дисфункция с нарушением адекватной вазодилатации, усугубляющиеся со временем уже морфологическими изменениями по типу гиалиноза и миоинтимальной гиперплазии [5]. В конечном итоге это приводит к смещению кривой ауторегуляции вправо (см. рисунок), подобно хорошо известному феномену смещения кривой ауторегуляции мозгового кровотока [6]. В результате этого среднее АД, при котором происходит вазоконстрикция, возникает при значительно более высоких цифрах системного АД. Это частично объясняет причину достаточной толерантности части пациентов к длительно существующей АГ без возникновения видимых клинических проявлений патологии почек.

После того, как развивается почечная недостаточность, ренальная ауторегуляция изменяется таким образом, что сигмоидальная зависимость ауторегуляции, присущая нормальным почкам, приобретает линейный характер (см. рисунок). В результате этого повышение системного АД приводит к пропорциональному повышению внутриклубочкового давления и, наоборот, при снижении системного АД внутриклубочковое давление падает. То есть прегломерулярные сосуды теряют способ-

ность сокращаться или расширяться и напоминают обычные водопроводные трубы, пропускающие через себя жидкость (кровь). Вследствие смещения нижней точки кривой ауторегуляции вправо антигипертензивная терапия может приводить к снижению клубочковой фильтрации при уровне АД, при котором у лиц с нормальной функцией почек этого не происходит. Таким образом, ухудшение функциональных показателей в данной ситуации обусловлено гемодинамическими причинами и не связано со структурными повреждениями почечной ткани. Более того, такие изменения при-

водят, по сути, к положительному эффекту – снижению внутриклубочкового давления. У многих пациентов при эффективном контроле АД первоначально сниженная функция со временем может вернуться к исходным показателям.

Тем не менее, с целью минимизации гипоперфузии органа АД следует снижать постепенно, но с обязательным условием достижения нормальных цифр. У некоторых пациентов постоянный эффективный контроль АД может привести не только к замедлению прогрессирования ХПН или стабилизации процесса, но даже к частичному улучшению функции почек.

Следует отметить, что ренальная дисфункция, возникающая на фоне антигипертензивной терапии, обусловлена снижением уровня АД и не зависит от конкретного гипотензивного препарата. Однако ингибиторы АПФ, так же как и антагонисты ангиотензин II рецепторов, намного чаще вызывают нарастание азотемии, поскольку уменьшение внутриклубочкового давления сопровождается сопутствующей вазодилатацией эфферентной артериолы. Именно снижение внутриклубочкового давления и уменьшение протеинурии обуславливают ренопротективные эффекты препаратов данных классов [7].

В ситуациях, когда повышение уровня креатинина превышает 30% и более в течение первых дней начала терапии или же повторные измерения уровня креатинина указывают на прогрессивное нарастание азотемии, целесообразно отменить препараты указанных классов и обсудить другие возможные причины ренальной дисфункции (таблица). В первую очередь необходимо исключить двухсторонний стеноз почечных артерий (обычно > 70 %)

Факторы риска развития острой почечной недостаточности, вызванные ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензин II рецепторов

Стеноз почечной артерии
Аутосомно-доминантный поликистоз почек
Гиповолемия
Нестероидные противовоспалительные средства
Циклоспорин, такролимус
Сепсис

или односторонний стеноз единственной функционирующей почки. У таких пациентов тонус эфферентной артериолы повышен для поддержания внутриклубочкового давления на приемлемом уровне в условиях гипоперфузии почки. Блокада ренин-ангиотензиновой системы приводит к снижению тонуса отводящей артериолы и уменьшению СКФ. Примерно такой же механизм нарастания азотемии может иметь место у пациентов с поликистозом почек в случае сдавления почечной артерии крупными кистами [8]. В таких случаях если причина стеноза почечной артерии не может быть устранена, необходимо перейти на препараты из других классов гипотензивных средств.

Ингибиторы АПФ могут вызвать нарастание азотемии в ситуациях, когда возникает абсолютный дефицит внутрисосудистого объема жидкости (например, гастроэнтерите, неадекватной терапии диуретиками или недостаточном поступлении жидкости в организм). В таких случаях вызванная ангиотензином II вазоконстрикция эфферентной артериолы направлена на минимизацию снижения СКФ, которая должна была бы возникнуть вследствие гипоперфузии почек. У больных с абсолютным дефицитом внутрисосудистого объема необходимо отменить ингибиторы АПФ с последующим повторным назначением только после восполнения дефицита жидкости в организме.

При застойной сердечной недостаточности также возможно нарастание креатининемии в случае выраженного снижения сократимости миокарда, когда снижение постнагрузки не приводит более к нарастанию фракции выброса, а также у пациентов, получающих массивную терапию мочегонными.

Тонус эфферентной артериолы повышается также при применении нестероидных противовоспалительных средств, циклоспорина и в начальной стадии сепсиса. Во всех указанных случаях назначение ингибиторов АПФ может вызвать ренальную дисфункцию, что требует отмены ингибиторов АПФ. Возобновление приема их возможно только после эффективной терапии инфекции и устранения гиповолемии. Нестероидные противовоспалительные препараты также должны быть отменены и вновь могут быть назначены только после нормализации функции почек [9].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446
2. Navar LG Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-F370
3. Schnermann J Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 1998; 274: R263-R279
4. Kitiyakara C., Guzman N Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 133-142
5. Ditscherlein G Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: 11-29
6. Strandgaard S Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 1976; 53: 720-727
7. Remuzzi G, Bertani T Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456
8. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 769-773
9. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* 1990; 83: 1144-1148

Поступила в редакцию 14.01.2003 г.