© Э.Ритц, А.В.Набоков, 1997
УДК 616.12-008.331.1-08:616.61

Э.Ритц, А.В.Набоков

ГИПЕРТОНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК: ДО КАКОГО УРОВНЯ СНИЖАТЬ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ?

E.Ritz, A.V.Nabokov

ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF RENAL PATIENTS: HOW FOR SHOULD BLOOD PRESSURE BE LOWERED?

Отделение нефрологии медицинской клиники Гейдельбергского университета, Германия;
кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: артериальная гипертония, почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, гломерулонефрит.
Key words: arterial hypertension, renal failure, diabetic nephropathy, glomerulonephritis.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из ведущих симптомов многих заболеваний почек. Частота АГ у почечных больных даже при еще нормальной клубочковой фильтрации в 2—4 раза превышает аналогичный показатель в популяции в целом. По мере прогрессирования почечной недостаточности частота гипертонии увеличивается и в терминальной стадии достигает 90%.

В последние годы были получены убедительные свидетельства того, что у больных, страдающих различными заболеваниями почек, скорость прогрессирования почечной недостаточности зависит от выраженности АГ. Кроме того, было показано, что принятые ранее представления об «оптимальном» для таких больных уровне артериального давления (АД), который не приводит к снижению клубочковой фильтрации (т. е. толерантное отношение к наличию умеренной АГ), должны быть скорригированы с целью замедлить долговременное прогрессивное снижение почечной функции.

Еще несколько десятилетий назад F.Volhard [28] выдвинул положение о том, что повышенное АД имеет прогностическое значение для функционального состояния почек, но лишь в последнее время этот тезис был доказан результатами нескольких ретроспективных и проспективных исследований. Взаимосвязь между заболеванием почек и АГ сложно анализировать еще и потому, что больная почка является одновременно и «преступником», и «жертвой» [11], т. е. заболевание почек ведет к возникновению гипертонии, а гипертония, в свою очередь, ускоряет снижение функции почек. Одним из удачных способов разрешения этой аналитической проблемы являются генетические исследования. Подобные работы выполнены, в частности, у больных с аутосомно-доминантной формой поликистоза почек. S.Geberth и соавт. [7] сопоставили возраст таких больных на момент начала лечения гемодиализом («age of renal death») в зависимости от наличия или отсутствия АГ у не страдавшего поликистозом родителя пациента. Результаты показали, что у больных поликистозом из семей с эссенциальной гипертонией необходимость в применении активных методов лечения почечной недостаточности возникала достоверно (в среднем на 5 лет) раньше.

Недавние ретроспективные [8] и проспективные [31] исследования продемонстрировали, что у почечных больных (недиабетиков) скорость снижения клубочковой фильтрации была тем выше, чем выше был уровень АД. Это соответствует аналогичным данным, полученным ранее у больных с диабетической нефропатией [16, 21]. Вопрос, который постоянно дебатируется в литературе: почему больная почка столь чувствительна даже к незначительному повышению АД? Такая повышенная чувствительность неожиданна еще и потому, что при эссенциальной гипертонии выраженное повышение АД может существовать десятилетиями, не приводя к существенному повреждению почек. Ответ дают экспериментальные исследования, в которых при уменьшении количества функционирующих нефронов было продемонстрировано нарушение ауторегуляции клубочкового кровотока [2, 22]. Как схематически показано на рис. 1, в результате такого нарушения ауторегуляции при патологии почек развивается дилатация прегломерулярных сосудов или, по крайней мере, их констрикторный ответ на повышение

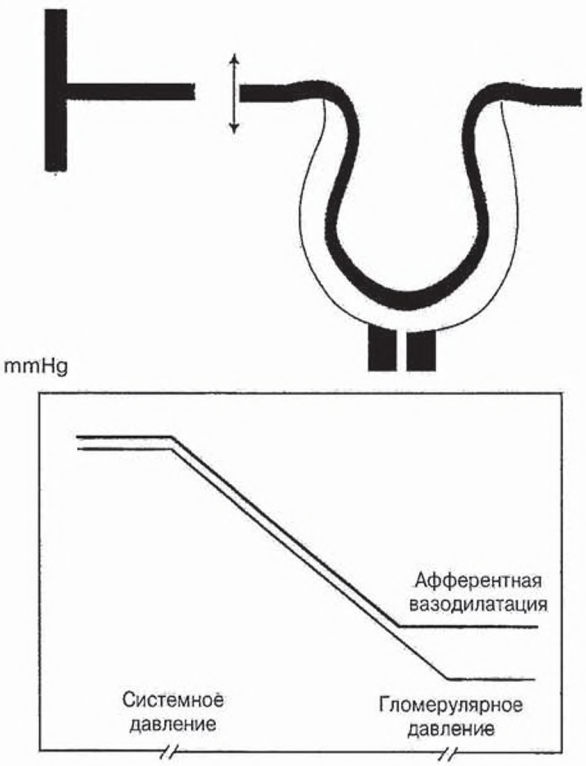

Рис. 1. Влияние дилатации прегломерулярных сосудов на уровень гидростатического давления в капиллярах клубочка.

При фиксированном уровне системного АД афферентная вазодилатация должна приводить к повышению давления в гломерулярных капиллярах.

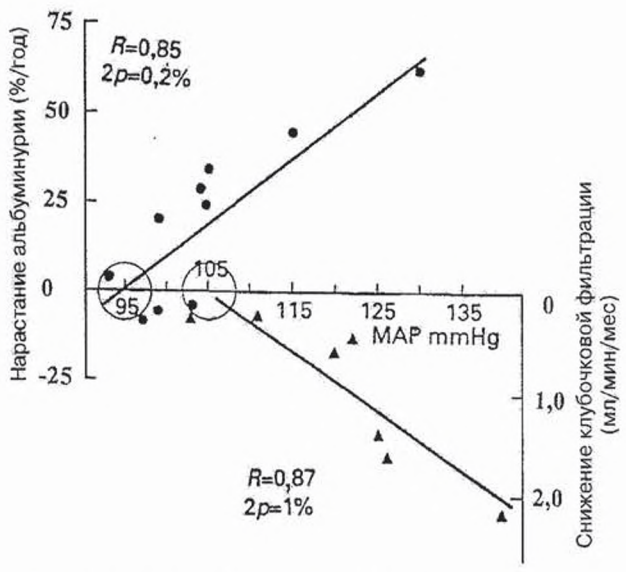

Рис. 2. Прогрессирование микроальбуминурии и снижение клубочковой фильтрации в зависимости от уровня среднего АД у больных сахарным диабетом I типа с диабетической нефропатией (по C.E.Mogensen [17]).

MAP — среднее АД.

АД оказывается недостаточным. Вследствие этого системное АД в значительной степени распространяется и на капилляры клубочка, возникает гломерулярная гипертония, которая является одним из основных факторов развития гломерулосклероза [1, 25]. Важно отметить, что даже у нормотензивных пациентов клубочковое интракапиллярное давление может существенно возрастать при дилатации афферентных сосудов, как это было показано, например, при сахарном диабете [30].

Какой же уровень АД оптимален для почечного больного? Интересное в этом отношении наблюдение было сделано C.E.Mogensen [17]. В ретроспективном исследовании он изучал взаимосвязь между ежегодным увеличением альбуминурии (в процентах) и уровнем среднего АД у больных сахарным диабетом I типа с диабетической нефропатией (рис. 2). При среднем АД 107 мм рт. ст. [что соответствует примерно 140/90 мм рт. ст., т. е. верхней границе нормы АД по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)] ежегодный прирост альбуминурии составил 25%. Лишь при уровне среднего АД менее 95 мм рт. ст. (т. е. примерно 120/80 мм рт. ст., что отчетливо ниже вышеупомянутой границы нормы) более не наблюдалось среднестатистического нарастания альбуминурии.

Вопрос о том, следует ли снижать АД у нефрологических больных до значений, существенно меньших, чем верхняя граница нормы, согласно определению ВОЗ, мог быть разрешен только путем контролированных проспективных исследований пациентов, получающих антигипертензивную терапию. В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) в группе больных с различными заболеваниями почек и протеинурией, превышавшей 1 г/сут, скорость снижения клубочковой фильтрации составила около 9 мл/мин/год при среднем АД 107 мм рт. ст. (т. е. примерно 140/90 мм рт. ст.) (рис. 3). В противоположность этому, у больных со средним АД, не превышавшим 90 мм рт. ст., падение клубочковой фильтрации составило лишь около 3 мл/мин/год. Это означает, что в первом случае потребовалось бы примерно 7—10 лет, во втором — 20—30 лет для развития терминальной почечной недостаточности, требующей гемодиализной терапии [12, 23].

Повышение АД «внутри» диапазона «нормы» происходит, по-видимому, на довольно ранних стадиях заболевания. Так, у больных IgA-гломерулонефритом (при нормальном клиренсе инулина и ненефротической протеинурии), у которых АД находилось еще в пределах нормы, суточное мониторирование АД выявило достоверно более высокое среднее АД, по сравнению с контрольными пробандами, не отличившимися по возрасту, полу и индексу массы тела (табл. 1). Такое происходящее еще в диапазоне нормы повышение АД имеет существен-

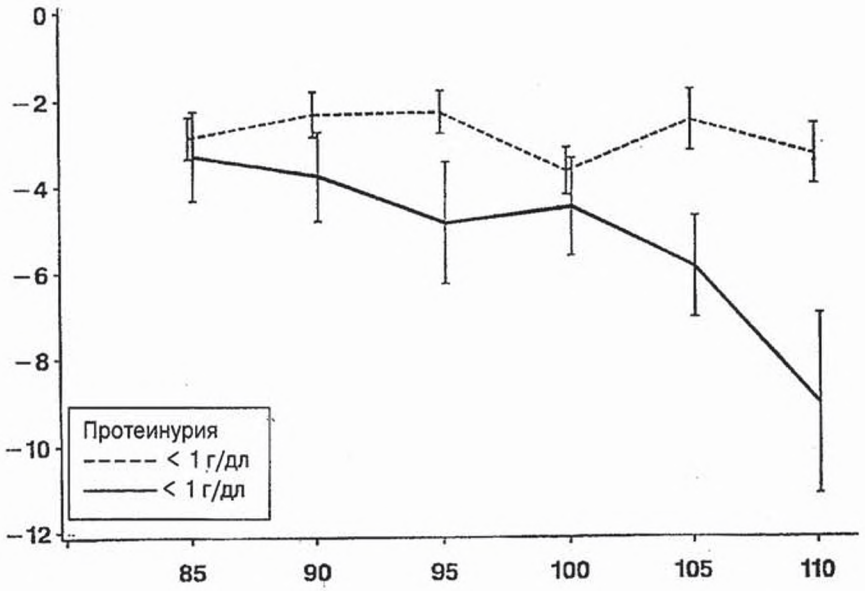

Рис. 3. Динамика снижения клубочковой фильтрации в зависимости от уровня среднего АД у почечных больных, получавших антигипертензивную терапию (по J.C.Peterson и соавт. [23]).

По оси абсцисс — среднее снижение среднего АД (мм рт. ст.); по оси ординат — среднее снижение скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/год).

Таблица 1

Раннее повышение АД* при первичном гломерулонефрите (по A.Stefanski и соавт. [27])

Группы сравнения	«Случайное» АД, мм рт. ст.	Среднее АД за 24 ч, мм рт. ст.	Толщина МЖП, мм	Трансмитральный кровоток (E/A коэффициент**)
IgA-ГН (n=20)	95 (83—105)	93 (82—100)	9,0 (7,0—12,0)	1,77 (1,03—2,42)
Контроль (n=20)	90 (75—100)	84,5 (78—96)	8,0 (7,0—9,5)	2,29 (1,61—3,19)
P	0,02	0,0005	0,001	0,0003

* Указаны средние величины и диапазон колебаний среднего АД.

** Соотношение максимальных скоростей кровотока через митральное отверстие в начале и в конце диастолы левого желудочка.

Примечание. МЖП — межжелудочковая перегородка; ГН — гломерулонефрит.

ное биологическое значение, так как у таких больных при эхокардиографии уже выявляется увеличение толщины межжелудочковой перегородки и нарушение диастолической релаксации левого желудочка, регистрируемое путем измерения скорости трансмитрального кровотока [27]. Дальнейшие свидетельства увеличения риска поражения органов-мишеней при значениях АД, расположенных в верхнем диапазоне нормы, получены H.U.Janka и соавт. [10]. У больных сахарным диабетом I типа с пролиферативной ретинопатией риск прогрессирования последней значительно возрастал по мере увеличения диастолического АД еще в диапазоне нормы, а именно выше 70 мм рт. ст. (табл. 2). Представление о том, что уровень АД, значительно более низкий, чем 140/90 мм рт. ст., оптимален в отношении улучшения выживаемости почечных больных, подтверждено наблюдениями, выполненными B.Charra и соавт. [4] у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (табл. 3).

Таким образом, снижение АД до значений, существенно меньших верхней границы нормы по определению ВОЗ, представляется клинически и прогностически значимым как у больных с диабетической нефропатией, так и у пациентов с различными заболеваниями почек иной

Таблица 2

Диастолическое АД и прогредиентная пролиферативная ретинопатия у больных сахарным диабетом I типа (по H.U.Janka и соавт. [10])

Диастолическое АД, мм рт. ст.	Число больных	Больные с прогредиентной пролиферативной ретинопатией, %
⩽70	54	3
71—79	40	35
⩾80	57	32

Таблица 3

Выживаемость больных на гемодиализе (центр Tassin, Франция) в зависимости от величины среднего АД (по B.Charra и соавт. [4])

Среднее АД, мм рт. ст.	Актуариальная выживаемость (%) при продолжительности гемодиализа, лет			
	5	10	15	20
<99 (n=222)	93	85	67	53
⩾99 (n=223)	81	65	43	—

этиологии. Текущие рекомендации международных экспертных групп [9, 18] и Национального Института Здоровья США [19], основанные на анализе результатов последних проспективных исследований, сводятся к тому, что для предупреждения прогрессирования хронических заболеваний почек необходимо снижать АД у таких пациентов до уровня не выше 130/85 мм рт. ст. Более того, у больных с хронической почечной недостаточностью и протеинурией, превышающей 1 г/сут, оптимальное среднее АД не должно превышать 92 мм рт. ст. (т. е. 125/75 мм рт. ст.). Разумная осторожность должна соблюдаться в следовании этим рекомендациям у пожилых больных с длительно существующей АГ и выраженным атеросклеротическим поражением сосудов. У таких пациентов необходимо исключить наличие гемодинамически значимых стенозов сонных и интракраниальных артерий и снижать АД более постепенно, под строгим врачебным контролем и до минимального субъективно удовлетворительно переносимого уровня. Как показывает суммарный анализ последних крупных проспективных исследований [26], нет достаточных оснований утверждать, что снижение АД до 130/80 мм рт. ст. может быть причинно связано с увеличением риска цереброваскулярных и кардиальных осложнений в этой возрастной группе [5, 24]. Для обеспечения постоянного контроля за проводимой терапией в амбулаторных условиях необходимо обучение больных или их родственников методике измерения АД и подробное разъяснение режима приема медикаментов.

В настоящее время мы располагаем широким спектром лекарственных препаратов, которые способны эффективно и адекватно контролировать АД и замедлять прогрессирование почечной недостаточности у нефрологических больных. В частности, значительное замедление скорости снижения функции почек при применении блокаторов ангиотензин-превращающего фермента продемонстрировано у больных с диабетической нефропатией [3, 14] и с гломерулонефритом [15, 20]. Эти препараты у почечных больных более эффективны, чем другие антигипертензивные средства, так как они обладают также антипротеинурическим эффектом, не зависящим от степени снижения АД [6, 13, 29]. Вероятно, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с ограничением соли в диете, использованием диуретиков и медленно действующих антагонистов кальция в ближайшие годы будут составлять основу фармакологической коррекции АД при паренхиматозных заболеваниях почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson S., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass // J. clin. Invest.—1985.—Vol. 76.—P. 612—619.

2. Bidani A.K., Schwartz M.M., Lewis E.J. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney // Amer. J. Physiol.—1987.—Vol. 252.—P. F1003—F1010.

3. Björck S., Mulec H., Johnsen S.A. et al. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy // Brit. med. J.—1992.—Vol. 304.—P. 339—343.

4. Charra B., Calemard E., Ruffet M. et al. Survival as an index of adequacy of dialysis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1286—1291.

5. Fletcher A.E., Bulpitt C.J. How far should blood pressure be lowered? // New. Engl. J. Med.—1992.—Vol. 326.—P. 251—254.

6. Gansevoort R.T., Sluiter W.J., Hemmelder M.H. et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: A meta-analysis of comparative trials // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10.—P. 1963—1974.

7. Geberth S., Stier E., Zeier M. et al. More adverse renal prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in families with primary hypertension // J. Amer. Soc. Nephrol.—1995.—Vol. 6.—P. 1643—1648.

8. Hannedouche T., Chauveau P., Kalou E. et al. Factors affecting progression in advanced chronic renal failure // Clin. Nephrol.—1993.—Vol. 39.—P. 312—320.

9. Jacobson H.R., Striker G.E. Report on a workshop to develop management recommendations for the prevention of progression in chronic renal disease // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 25.—P. 103—106.

10. Janka H.U., Warram J.H., Rand L.I., Krolewski A.S. Risk factors for progresssion of background retinopathy in long-standing IDDM // Diabetes.—1989.—Vol. 38.—P. 460—464.

11. Klahr F. The kidney in hypertension — Villain and victim // New. Engl. J. Med.—1989.—Vol. 320.—P. 731—733.

12. Klahr S. The modification of diet in renal disease study // New. Engl. J. Med.—1989.—Vol. 320.—P. 864—866.

13. Laffel L.M.B., McGill J.B., Gans D.J. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria // Amer. J. Med.—1995.—Vol. 99.—P. 497—504.

14. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // New. Engl. J. Med.—1993.—Vol. 329.—P. 1456—1462.

15. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // Ibid.—1996.—Vol. 334.—P. 939—945.

16. Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // Brit. med. J.—1982.—Vol. 285.—P. 685—688.

17. Mogensen C.E. Risk factors and optimal blood pressure level for insulin-dependent diabetic patients // The International Yearbook of Nephrology 1992 / Eds. V.E.Andreucci, L.G.Fine.—London: Springer, 1991.—P. 141—160.

18. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria // Lancet.—1995.—Vol. 346.—P. 1080—1084.

19. National High Arterial Pressure Education Program Working Group. 1995 Update of the working group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension // Arch. Intern. Med.—1996.—Vol. 156.—P. 1938—1947.

20. Omata K., Kanazawa M., Sato T. et al. Therapeutic advantages of angiotensin converting enzyme ingibitors in chronic renal disease // Kidney Int.—1996.—Vol. 49, Suppl. 55.—P. S57—S62.

21. Parving H.H., Andersen A.R., Smidt U.M., Svendsen P.A. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy // Lancet.—1983.—Vol. 1.—P. 1175—1179.

22. Pelayo J.C., Westcott J.Y. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron // J. clin. Invest.—1991.—Vol. 88.—P. 101—105.

23. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The modification of diet in renal disease study // Ann. Intern. Med.—1995.—Vol. 123.—P. 754—762.

24. Rodgers A., MacMahon S., Gamble G. et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease //Brit. med. J.—1996.—Vol. 313.—P. 147.

25. Simons J.L., Provoost A.P., Anderson S. et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury // Kidney Int.—1994.—Vol. 46.—P. 396—404.

26. Staessen J.A. Potential adverse effects of blood pressure lowering — J-curve revisited // Lancet.—1996.—Vol. 348.—P. 696—697.

27. Stefanski A., Schmidt K.G., Waldherr R., Ritz E. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis // Kidney Int.—1996.—Vol. 50.—P. 1321—1326.

28. Volhard F. Der arterielle Blutdruck // Verh. dtsch. Ges. inn. Med.—1923.—Bd. 35.—S. 134—184.

29. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 39—45.

30. Zatz R., Brenner B.M. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view // Amer. Med.—1986.—Vol. 80.—P. 443—453.

31. Zucchelli P., Zuccala A., Borghi M. et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency // Kidney Int.—1992.—Vol. 42.—P. 452—458.