



# Фармакотерапия при хронической болезни почек

Выполнила: интерн кафедры поликлинической терапии  
с курсами клинической фармакологии и  
профилактической медицины ФПК и ПП

Бочкарева О.И.

Ижевск, 2015

# Хроническая болезнь почек (Chronic kidney disease) -

- почек продолжительностью >3 месяцев, которое проявляется структурными или функциональными нарушениями со снижением или без снижения клубочковой фильтрации
- патоморфологические изменения
- изменения крови и (или) мочи • -изменения при визуализации структуры
- клубочковая фильтрация < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в течение 3 и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification 2002

Под ХБП следует понимать наличие любых параметров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.  
Российские национальные рекомендации.

Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению, 2012

# Основные маркеры повреждения почек, позволяющие предполагать наличие хронической болезни почек

**Маркер**

**Замечания**

**Альбуминурия/протеинурия**

Стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут (10 мг альбумина/г креатинина) – см. рекомендацию

**Стойкие изменения в осадке мочи**

эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия),

**Изменения почек при визуализирующих методах исследования**

Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.

**Изменения состава крови и мочи**

изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения КОС и др. (В том числе, характерные для «синдрома канальцевой дисфункции» (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера, и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и др.)

**Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 кв.м**

При отсутствии других маркеров повреждения почек (см. рекомендацию )

**Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии**

Должны приниматься во внимания, изменения, несомненно, указывающие на «хронизацию» процесса (склеротические изменения почек, изменения мембран и др.)

# Стадии хронической болезни почек

Стадия	Описание	СКФ мл/мин/1,73 м2	Дополнительный риск ССО
<b>1</b>	Признаки повреждения почек с нормальной/повышенной СКФ	>90	Небольшой
<b>2</b>	Повреждение почек с начальным снижением СКФ	60-89	Умеренный
<b>3</b>	Умеренное снижение СКФ	30-59	
<b>3А</b>		45-59	Высокий
<b>3Б</b>		30-44	Очень высокий
<b>4</b>	Выраженное снижение СКФ	15-29	Очень высокий
<b>5</b>	Терминальная почечная недостаточность	<15 / начало ЗПТ	Очень высокий

## Основные направления лечения ХБП:

1. Этиотропная и патогенетическая терапия
2. Нефропротективная терапия (иАПФ, АРА)
3. Дополнительная антигипертензивная терапия
4. Коррекция нарушений липидного обмена
5. Коррекция фосфорно-кальциевого обмена
6. Лечение анемии
7. Дополнительная кардиопротекция (аспирин)
8. Лечение сопутствующих заболеваний

## Стратегия профилактики и лечения хронической болезни почек на разных стадиях

Стадия ХБП	0	1-2 стадия	3 стадия	4 стадия	5 стадия
Название	Группа риска	Повреждение	Умеренное снижение функции	Выраженное снижение функции	Терминальная почечная недостаточность
Описание	СКФ $\geq 60$ , нормо-альбуминурия	СКФ $\geq 60$ , микро-альбуминурия / протеинурия	СКФ 30-59	СКФ 15-29	СКФ $< 15$
Врачебная стратегия	Скрининг, снижение риска	Нефропротективное лечение		Нефропротективное лечение, подготовка к ЗПТ	Диализ или трансплантация почки
			Кардиопротективное лечение		
	Терапевт			Нефролог	

*ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЗПТ – заместительная почечная терапия*

# Принципы нефропротективной терапии

- Максимальное снижение (в 1,5-2 раза) или полное устранение протеинурии/микроальбуминурии
- $110/70 \leq АД < 130/80$  мм рт.ст.
- Холестерин  $< 5,2$  ммоль/л  
ХС ЛПНП  $< 2$  ммоль/л  
ХС общ./ЛПВП  $< 4$
- $HbA1c \leq 7\%$
- ИМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>  
Объем талии (м/ж)  $< 102 / 88$   
Альбумин крови  $> 35$  г/л
- Гемоглобин  $110-120$  г/л  
насыщение трансферрина  $> 20\%$   
ферритин  $> 100$  нг/мл
- Кальций  $2,2-2,5$  ммоль/л  
Фосфор  $0,75-1,4$  ммоль/л
- Бикарбонат  $> 22$  ммоль/л

Диета: 35 ккал/кг

Соль менее 5 г

Белок 0,6-0,8 г/кг

Отказ от курения

Ограничение НПВП

Препараты,  
подавляющие РААС

Другие антигипертензивные

Статины

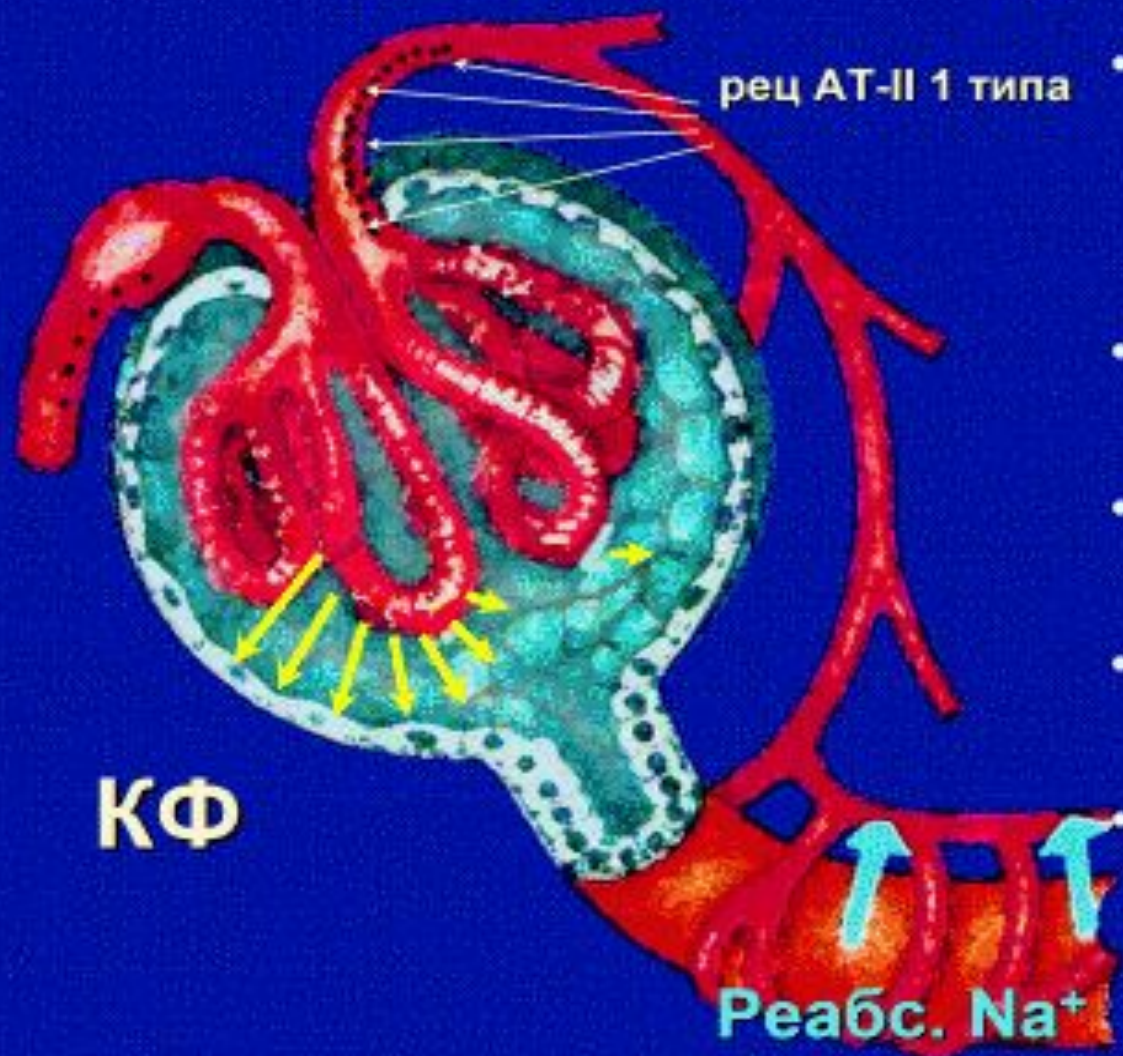
Стимуляторы эритропоэза  
Препараты железа

Карбонат кальция  
Витамин Д3  
Кальцимитетики  
Пр-ты, связывающие фосфор

- Основу нефропротективной терапии составляют препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС) – **ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (сартаны)**, что связано с ключевой ролью РАС в прогрессировании нефросклероза.



# Механизмы нефропротективного действия препаратов, блокирующих РАС



- Устранение клубочковой гипертензии и гиперfiltrации
- Устранение ишемии тубулоинтерстиция
- Снижение протеинурии
- Снижение реабсорбции натрия
- Подавление синтеза воспалительных цитокинов и профиброгенных факторов

# Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов – обоюдоострый меч

- **Эффективные средства лечения**

- артериальной гипертонии
- сердечной недостаточности
- постинфарктного кардиосклероза
- диабетической нефропатии
- «недиабетических» болезней почек с выраженной протеинурией

- Уменьшают протеинурию и сохраняют функцию почек

- Тормозят прогрессирование атеросклероза

- Снижают риск сердечно-сосудистых катастроф и смертность

- **При неправильном применении могут вызывать тяжелые осложнения:**

- острую почечную недостаточность
- повышение калия
- резкое падение артериального давления

- **Риск осложнений наиболее высок у пожилых, страдающих нарушением функции почек и сахарным диабетом, т.е. в тех случаях, когда имеются прямые показания к их**

# Ингибиторы АПФ

- Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ связаны с торможением активности дипептидиловой карбокси-peптидазы, которая катализирует отщепление двух аминокислотных остатков от С-конца эффекторных пептидов ренин-ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. В [ренин-ангиотензиновой системе](#) эта дипептидиловая карбокси-peптидаза катализирует превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II, поэтому ее часто называют [АПФ](#). В калликреин-кининовой системе этот фермент катализирует расщепление [брадикинина](#) и других кининов до неактивных пептидов. Отсюда другое название дипептидиловой карбокси-peптидазы - кининаза II (киназа II). Следовательно, АПФ и кининаза II - это разные названия одного и того же фермента в зависимости от его функции.
- Наряду с ангиотензином I и брадикинином АПФ (или кининаза II) участвует в метаболизме субстанции P, мет-лей-энкефалина и лей-энкефалинов, -цепи [инсулина](#), адренокортикотропного гормона и рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Предполагается, что накопление субстанции P в легких лежит в основе сухого кашля, который нередко возникает при лечении ингибиторами АПФ. Клиническое значение изменений метаболизма других биологически активных веществ (помимо ангиотензина I, брадикинина и субстанции P) во время лечения ингибиторами АПФ неясно.

- Общепринятой классификации ингибиторов АПФ не существует. Наиболее популярна химическая классификация ингибиторов АПФ, согласно которой препараты подразделяются на четыре основные группы в зависимости от того, какая химическая группа в их молекуле связывается с ионом цинка в активных центрах АПФ:
- 1) препараты, содержащие сульфгидрильную группу ([каптоприл](#), алацеприл, зофеноприл, метиоприл и др.);
- 2) препараты, содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, [лизиноприл](#), [периндоприл](#), рамиприл и др.);
- 3) препараты, содержащие фосфинильную группу ([фозиноприл](#) и церонаприл);
- 4) препараты, содержащие гидроксамовую группу (идраприл).

Ингибитор АПФ — название	Период полувыведения из организма, часов	Выведение почками, %	Стандартные дозы, мг	Доза при почечной недостаточности (клиренс креатина 10-30 мл/мин) , мг
<b>Ингибиторы АПФ с сульфгидрильной группой</b>				
Беназеприл	11	85	2,5-20, 2 раза в сутки	2,5-10, 2 раза в сутки
Каптоприл	2	95	25-100, 3 раза в сутки	6,25-12,5, 3 раза в сутки
Зофеноприл	4,5	60	7,5-30, 2 раза в сутки	7,5-30, 2 раза в сутки
<b>Ингибиторы АПФ с карбоксильной группой</b>				
Цилазаприл	10	80	1,25, 1 раз в сутки	0,5-2,5, 1 раз в сутки
Эналаприл	11	88	2,5-20, 2 раза в сутки	2,5-20, 2 раза в сутки
Лизиноприл	12	70	2,5-10, 1 раз в сутки	2,5-5, 1 раз в сутки
Периндоприл	>24	75	5-10, 1 раз в сутки	2, 1 раз в сутки
Квинаприл	2-4	75	10-40, 1 раз в сутки	2,5-5, 1 раз в сутки
Рамиприл	8-14	85	2,5-10, 1 раз в сутки	1,25-5, 1 раз в сутки
Спироприл	30-40	50	3-6, 1 раз в сутки	3-6, 1 раз в сутки
Трандолаприл	16-24	15	1-4, 1 раз в сутки	0,5-1, 1 раз в сутки
<b>Ингибиторы АПФ с фосфинильной группой</b>				
Фозиноприл	12	50	10-40, 1 раз в сутки	10-40, 1 раз в сутки

- Все ингибиторы АПФ можно разделить на 2 группы:
  1. активные лекарственные формы, (каптоприл, либензаприл, лизиноприл и ценонаприл)
  2. пролекарства

Лишь после всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате гидролиза они превращаются в активные диацидные метаболиты: например, эналаприл превращается в эналаприлат, периндоприл - в периндоприлат, фозиноприл - в фозиноприлат и т. д.

**Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ [по L. Оrie (1994), с изменениями и дополнениями]**

<b>Класс I</b>	<b>Липофильные лекарства</b> Каптоприл Алацеприл Альтиоприл
<b>Класс II</b>	<b>Липофильные пролекарства</b>
<b>Подкласс IIA</b>	<b>Препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%)</b> Беназеприл Квинаприл Периндоприл Цилазаприл Эналаприл
<b>Подкласс IIB</b>	<b>Препараты с двумя основными путями элиминации</b> Мозексиприл Рамиприл Фозиноприл
<b>Подкласс IIC</b>	<b>Препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%)</b> Спирраприл Трандолаприл
<b>Класс III</b>	<b>Гидрофильные препараты</b> Лизиноприл Либензаприл Церонаприл
<b>Класс IV</b>	<b>Двойные ингибиторы металлопротеаз</b> Алатриоприл Миксанприл

# Клиническое применение ингибиторов АПФ: резюме

- Нормализация АД в 30-40% случаев при назначении больным мягкой и умеренной артериальной гипертензией в режиме монотерапии.
- Потенцирование гипотензивного действия ингибиторов АПФ при назначении невысоких доз диуретиков с достижением целевого АД у 75-80% больных.
- Протекторный эффект в отношении органов-мишеней.  
Показания:
  - Максимальная эффективность с учетом демографических данных: представители белой расы молодого и среднего возраста.
  - Максимальная эффективность с учетом клинко-гемодинамического варианта гипертензии: высокая активность РАС (в том числе — при одностороннем стенозе почечных артерий).
  - Сопутствующие заболевания и состояния:
    - застойная сердечная недостаточность;
    - бессимптомная дисфункция левого желудочка;
    - перенесенный [инфаркт миокарда](#);
    - ренопаренхиматозная артериальная гипертензия, начальная стадия почечной недостаточности, протеинурия;
    - нефропатия у больных сахарным диабетом I типа;
    - значительная гипертрофия левого желудочка;
    - метаболические нарушения (особенно сахарный диабет).



# Побочные эффекты

- — сухой кашель, иногда упорный, возникает у 15-20% больных в первые дни или недели приема ингибиторов АПФ
- — ангионевротический отек появляется обычно в первые дни терапии ингибиторами АПФ
  - ортостатическая гипотензия (в том числе эффект первой дозы) может наблюдаться у больных, получающих диуретики, на фоне строгой бессолевой диеты и при высокой исходной активности РАС.
- — гиперкалиемия чаще развивается при хронической почечной недостаточности и при одновременном приеме [калийсберегающих диуретиков](#);
  - нарушение функции почек возможно в тех клинических ситуациях, когда в условиях нарушения почечного кровотока (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, дегидратация, поражение микроциркуляторного русла почек, застойная сердечная недостаточность) клубочковая фильтрация поддерживается за счет высокого тонуса эфферентной артериолы
- — изредка встречаются кожная сыпь, нарушения вкуса, отсутствие аппетита.

# Противопоказания:

- Двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз артерии единственной почки).
- Резко выраженный митральный и аортальный стеноз (в связи с опасностью снижения давления наполнения левого желудочка).
- **НВ: при беременности — абсолютно противопоказаны! Необходима отмена ингибиторов АПФ, если беременность наступила на фоне приема этих препаратов.**

# Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (сартаны)

- Препараты этой группы не влияют на образование ангиотензина II. Точка приложения их действия — рецепторы ангиотензина II I-го типа — находится на периферии биохимического каскада ренин-ангиотензиновой системы .
- Избирательное действие АРА именно на рецепторы I -го типа ангиотензина II позволяет устранить негативные влияния РАС на сердечно-сосудистую систему, вместе с нежелательными экстракардиальными эффектами. В то же время сохраняются потенциально положительные эффекты стимуляции рецепторов 2-го типа (антипролиферативное действие, вазодилатация)

# Основные эффекты стимуляции различных типов рецепторов ангиотензина II

## Рецепторы 1-го типа

Вазоконстрикция

Стимуляция синтеза и высвобождения альдостерона

Повышение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек

Гипертрофия миокарда и пролиферация

гладкомышечных клеток сосудов

Повышение центральной и периферической симпатической

активности

Стимуляция высвобождения вазопрессина клеток

## Рецепторы 2-го типа

Вазодилатация

Антипролиферативное действие

Дифференциация и развитие тканей эмбриона

Рост эндотелиальных

клеток

Стимуляция апоптоза

# Особенности гипотензивного действия АРА:

- — Начальный ответ на прием антагонистов рецепторов ангиотензина зависит от исходной активности РАС; повышение активности этой системы на фоне применения [диуретиков](#) усиливает гипотензивное действие АРА.
  - Все АРА оказывают длительное гипотензивное действие, которое продолжается до 24 часов; эффект препаратов этой группы нарастает постепенно и достигает максимума к 6-8-й неделе лечения.
  - Преимущественный путь выведения АРА из организма — печень, что расширяет возможность применения этой группы препаратов при почечной недостаточности.
- В отличие от [ингибиторов АПФ](#):
  - АРА не вмешиваются в обмен брадикинина, поэтому не вызывают таких побочных эффектов, как ангионевротический отек и кашель.
  - При длительном назначении АРА не развивается устойчивость к их действию, так как не воспроизводится «эффект ускользания», установленный для [ингибиторов АПФ](#) и связанный с активацией альтернативных путей синтеза ангиотензина II в условиях длительной блокады ангиотензин-превращающего фермента.
  - АРА полностью устраняют негативные эффекты стимуляции РАС, так как блокируют эффекты ангиотензина II независимо от его происхождения. Это особенно важно на уровне тканей, где значительная часть ангиотензина II образуется без участия АПФ.
- В зависимости от химической структуры АРА различаются степенью сродства к рецепторам ангиотензина II I-го типа (так, [ирбесартан](#) превосходит [лосартан](#) по селективности в 10 раз), имеют различную длительность действия и в связи с этим — различную частоту приема (табл. 9.8). Некоторые АРА ([лосартан](#), [кандесартан](#)) являются «пролекарствами», то есть переходят в активную форму после метаболических превращений в организме больного.

# Краткая характеристика антагонистов рецепторов АII

Препарат	Патентованное название	Фирма – производитель	Дозировка в табл. (мг)	Суточная доза (мг)/кратность приема
Лосартан	Козаар	Merck Sharp & Dohme	12,5; 50	50 – 100 / 1
Валсартан	Диован	Novartis	80; 160	80 – 160 / 1
Кандесартан	Атаканд	Astra	8	8 – 16 / 1
Эпросартан	Теветен	Solvay Pharma	300; 400	600 – 800 / 1
Ирбесартан	Апровель	Sanofi	75; 150; 300	150 – 300 / 1
Телмисартан	Прайтор	GlaxoWelcome	40 ; 80	80 – 160 / 1

# Показания

- АРА могут применяться у больных артериальной гипертензией по тем же показаниям, что и ингибиторы АПФ, особенно при непереносимости последних.
- **Специальные показания к назначению АРА** — определены ЕОГ/ЕОК (2003) с учетом результатов недавно завершенных многоцентровых исследований:
  - Нефропатия у больных сахарным диабетом II типа.
  - Диабетическая микроальбуминурия.
  - Протеинурия.
  - Гипертрофия левого желудочка.

# Побочные эффекты

Этот класс препаратов, как правило, хорошо переносится пациентами.

**Общие побочные реакции на лекарства включают:**

- головокружение
- головную боль
- и (или) [гиперкалиемию](#)
- **Редко при терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II возникают:**
- [ортостатическая гипотензия](#), при употреблении первой дозы,
- сыпь,
- диарея,
- диспепсия,
- нарушения функций печени,
- судороги мышц,
- миалгия,
- боли в спине,
- бессонница,
- снижение уровня гемоглобина,
- почечная недостаточность,
- фарингит и (или) заложенность носа.



# Противопоказания

- Двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз артерии единственной почки).
- Резко выраженный митральный и аортальный стеноз.

**НВ: при беременности — абсолютно противопоказаны (вызывают нарушение развития и гибель плода)!**

# Используемая литература

- Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия Методическое руководство для врачей, Е.М. Шилова// г.Москва- 2012г.
- Хроническая болезнь почек: можно ли остановить прогрессирование? М.Ю. Швецов// Г. Москва-2010г.
- Терапия ХБП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями как фактор снижения смертности, Н.Ю. Боровкова// Нижний Новгород – 2012г.
- [http://cardiopractic.com.ua/osnovnoj-material/9\\_-osnovnye-gruppy-antigipertenzivnyx-preparatov](http://cardiopractic.com.ua/osnovnoj-material/9_-osnovnye-gruppy-antigipertenzivnyx-preparatov)
- -рекомендации «Хроническая болезнь почек»Кафедра госпитальной терапии №2, К.М.Н. Тренина О.А., д.м.н. Гендлин Г.Е.// г. Москва- 2010 г.