НАЗНАЧАТЬ ИЛИ НЕТ... ИНГИБИТОРЫ АПФ

Материалы 35th World Small Animal Veterinary Congress 2010 - Geneva, Switzerland

Hervé P. Lefebvre
Dr. med. vet., PhD, Dipl ECVPT
Toulouse, France

Перевод с английского
А.Н. Герке

Научная редакция статьи
Р.А. Леонард
президент НАВНУ [1]

СОКРАЩЕНИЯ

АПФ	*ангиотензин-превращающий фермент*
иАПФ	*ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента*
ХБП	*хроническая болезнь почек*
ХПН	*хроническая почечная недостаточность*
UPC	*соотношение белок/креатинин мочи*
САД	*систолическое артериальное давление*
РААС	*ренин-ангиотензин-альдестероновая система*
СКФ	*скорость клубочковой фильтрации*
НПВС	*нестероидные противовоспалительные средства*

ВВЕДЕНИЕ

В 1990-е годы, в связи с изучением механизмов прогрессирования почечных патологий появились данные о новой фармакологической возможности ренопротекции, способной поддержать качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с патологией почек. Из всех лекарственных препаратов ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) были наиболее эффективными. Их протективный эффект был впервые продемонстрирован на грызунах, а затем и на организме человека. В практике мелких домашних животных иАПФ первоначально использовались для лечения болезней сердца. В начале 2000-х, эти препараты были также предложены при лечении хронической болезни почек (ХБП) у кошек и собак. Их использование при данной патологии является

[1] *Российская Научно-практическая Ассоциация Ветеринарных нефрологов и Урологов (www.vetnefro.ru)*

популярным и на данный момент, хотя не хватает точных доказательств их протективного воздействия, дающего соответствующий клинический результат в течение длительного времени. Соотношение риска и пользы иАПФ при ХБП зависит также от клинического состояния пациента, стадии хронической болезни почек и сопутствующей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *иАПФ* У СОБАК И КОШЕК ПРИ *ХБП*

АНТИПРОТЕИНУРИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Протеинурия является не только маркером повреждения клубочков, но и одним из основных факторов прогрессирования ХБП. Белки, попавшие в первичную мочу, вызывают экспрессию провоспалительных цитокинов, а также оказывают прямое токсическое действие на эпителиальные клетки канальцев.[2] Протеинурия также является основным прогностическим признаком у собак **[1]** и кошек **[2]** с ХБП. С этим связывают развитие азотемии у здоровых стареющих кошек **[3]**.[3] иАПФ обеспечивают наибольший антипротеинурический эффект у пациентов с ХБП **[4]**. При идиопатическом гломерулонефрите у собак эналаприл также снижал степень протеинурии. Средние базовые значения UPC (соотношение белок /креатинин мочи) составили 4,7 и 8,7 в группе плацебо и группе собак, получавших эналаприл, соответственно. Через шесть месяцев после лечения среднее значение UPC в этих группах были 6,6 и 3,7, соответственно **[5]**. Антипротеинурический эффект беназеприла также был подтвержден у кошек с ХБП **[6,7]**.

ЭФФЕКТЫ СИСТЕМНОЙ И ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Системная артериальная гипертензия выявляется часто при ХБП у собак и кошек. С высоким систолическим артериальным давлением (САД) связывают повышенный риск уремического кризиса и смертности у собак **[8]**. У кошек, в отличие от собак, САД и долгосрочный контроль САД, по всей видимости, не связаны с выживаемостью при ХБП **[2, 9]**. Поскольку системная артериальная гипертензия может привести к повреждению «органов-мишеней» (например, поражениям глаз), антигипертензивная терапия является необходимой.[4]

Ингибиторы АПФ проявляют умеренное гипотензивное действие у собак. Максимальное снижение артериального давления, наблюдаемое между 1 и 6 ч после приема препарата,[5] как правило, не превышает 20 мм т. ст. **[4]**. У кошек гипотензивное действие иАПФ зачастую незначительно, а применение амлодипина, препарата из группы блокатор медленных кальциевых каналов, является предпочтительным в качестве первой линии терапии. Ингибиторы АПФ могут быть добавлены к амлодипину, если артериальное давление не удается нормализовать при применении монотерапии амлодипином. Преимуществом комбинации является не только то, что совместное использование иАПФ и амлодипина усиливает их гипотензивное действие. Как показано на здоровых собаках **[10]**, активация ренин-ангиотензин-альдестероновой системы (РААС), вызванная амлодипином, также частично устраняется под воздействием иАПФ.

Клубочковая гипертензия является следствием функциональной адаптации оставшихся нефронов. Это увеличивает СКФ в каждой конкретной гломерулe и, следовательно, компенсирует снижение общей

[2] *Реабсорбция белков, попавших в первичную мочу, является не только приоритетной, но и энергозатратной задачей для клеток канальцевого эпителия и при уровне протеинурии, значительно превышающей физиологическую норму, она будет осуществляться даже в ущерб собственным метаболическим интересам (прим. Р. Леонарда)*

[3] *Протеинурия, как правило, является предшественником развития азотемии и гиперпаратиреоза (прим. Р. Леонарда)*

[4] *Одним из наиболее часто встречающихся клинических признаков ХБП, связанных с системной гипертензией у кошек является развитие билатерального патологического мидриаза (слабая реакция зрачка на свет), вызванного такими изменениями на глазном дне, как отслоение и очаговый некроз сетчатки, а также синдром извитых артерий сетчатки и кровоизлияния в нее (прим. Р. Леонарда)*

[5] *В контроле системной и интрагломерулярной гипертензии важнейшее значение имеет равномерный гипотензивный эффект препарата, исключающий скачки давления в течение суток. Эта особенность фармакокинетики требует введения иАПФ несколько раз в сутки, что может значительно затруднить лечение таких чувствительных к стрессу животных, как кошки (прим. Р. Леонарда)*

скорости клубочковой фильтрации в почке в целом, развивающейся в результате потери некоторых нефронов. Тем не менее, длительная гломерулярная гипертензия является повреждающим фактором, приводящим как к растяжению капилляров и сдавливанию мезанглиальных клеток, так и повреждению клубочков и прогрессированию ХБП. Ингибиторы АПФ уменьшают давление в гломерулах посредством снижения системного артериального давления, а также путем подавления вазоконстрикции эфферентных артериол, вызванной воздействием ангиотензина II.

У собак с экспериментальной ХБП под воздействием эналаприла сопротивление в эфферентных артериолах снижалось на 30% **[11]**. У кошек с экспериментальной ХБП беназеприл вызывал увеличение СКФ (до 30%), но не изменял концентрацию креатинина в плазме крови **[12]**. В другом исследовании было отмечено снижение концентрации креатинина в сыворотке крови у кошек со спонтанной ХБП при использовании беназеприла**[13]**. Воздействие на артериолы, а не системный антигипертензивный эффект, является основным фактором, способствующим снижению клубочковой гипертензии **[12]**.

ТОРМОЖЕНИЕ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПОЧЕК

Активация РААС, и, следовательно, увеличение продукции ангиотензина II, играют важную роль в прогрессировании нефросклероза. Ангиотензин II повышает выработку трансформирующего фактора роста ß (TGF-β), мощного цитокина, стимулирующего фиброгенез, который является еще одним важным патофизиологическим фактором развития болезней почек **[4]**. Имеются данные, что использование иАПФ оказывает положительное воздействие на структурные изменения почек при экспериментальной ХБП собак. При этом уменьшался объем гипертрофированных клубочков у собак с диабетом после удаления одной почки **[14]**, возникал кратковременный эффект ослабления расслаивания базальной мембраны клубочка при наследственном нефрите, обусловленном мутацией Х-хромосомы **[15]**, уменьшение гломерулярного и тубулоинтерстициального поражений у собак с индуцированной ХБП **[11]**.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *иАПФ* ПРИ *ХБП* У КОШЕК И СОБАК

ХБП У СОБАК

Несмотря на то, что иАПФ способствуют снижению протеинурии, понижают артериальное давление, улучшают гемодинамику клубочков и предотвращают прогрессирование почечных повреждений, эти эффекты являются суррогатными, поскольку не приводят к улучшению клинического состояния пациентов. В идеале, терапевтические рекомендации должны опираться на результаты рандомизированных, контролируемых клинических исследований. Опубликованы результаты нескольких клинических исследований, показывающих эффективность иАПФ при лечении некоторых нефропатий у человека. Доступная информация в области ветеринарной нефрологии более ограничена и менее убедительна. Применение эналаприла до появления протеинурии и клинических признаков ХПН, вызванной наследственным нефритом, обусловленным мутацией Х-хромосомы у самоедов (в дозе 2 мг/кг, внутрь, дважды в день), сдерживало развитие азотемии, замедляло увеличение протеинурии и повышало выживаемость на 36% (с 201 до 273 собак) **[15]**. У собак со спонтанным идиопатическим гломерулонефритом не было выявлено изменения сывороточной концентрации креатинина на фоне лечения эналаприлом (0,5 мг/кг, внутрь, 1 – 2 раза в день в течение 6 месяцев). Тем не менее, увеличение креатинина более чем 0,2 мг/дл через 6 месяцев лечения наблюдалось только у трёх из 16 собак, получавших эналаприл, и у 13 из 14 собак из группы плацебо. Таким образом, применение эналаприла давало клинически значимый результат **[5]**. В другом исследовании, клиническая оценка была выше у собак с ХПН, получавших беназеприл (0,5 мг/кг, внутрь, 1 раз в день), чем в группе с плацебо **[16]**.

ХПН У КОШЕК

Было проведено открытое спланированное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности иАПФ в ветеринарной нефрологии с использованием беназеприла (0,5 –1 мг/кг, внутрь, 1 раз в день в течение 3 лет). В исследовании участвовали 192 кошки с ХПН. Беназеприл вызывал снижение протеинурии. Период «выживания почек» пациентов с ПН (т.е. срок, спустя который возникала необходимость парентеральной жидкостной терапии, либо проводили эвтаназию, либо наступала гибель кошек вследствие почечной недостаточности) достоверно не отличался между животными, получавшими иАПФ, и контрольной группой (637 ± 480 с беназеприлом и 520 ± 323 днейв плацебо-группе,p=0,47), а также у кошек с выраженной протеинурией (UPC=1) **[6]**. В другом спланированном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на 61 кошке со спонтанной ХПН величина общей выживаемости на конец опыта не отличалась между группами животных, получавшими

иАПФ и плацебо (88± 6% в группе с беназеприлом и 70±13% в контрольной группе) **[7]**.

Таким образом, хотя в большинстве исследований выявлены положительные тенденции, а также не доказаны неблагоприятное воздействие на почки и прогрессирование ХПН под воздействием иАПФ, тем не менее, положительный эффект этих препаратов на продолжительность жизни собак и кошек с ХПН остается под вопросом. Возможным объяснением отсутствия статистической достоверности может быть недостаточная продолжительность исследования, неправильные критерии отбора пациентов, некорректная оценка результатов эксперимента (например, необходимость в диализе или смерть пациента), и, возможно, индивидуальные особенности клинического ответа на лечение. Эти вопросы характерны для исследования иАПФ. Использование большинства медицинских подходов в нефрологии мелких домашних животных имеет, как правило, еще меньше убедительных доказательств (например, вопросы патофизиологии или экспертное мнение), чем клинические испытания.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ *иАПФ* ПРИ *ХПН* У КОШЕК И СОБАК

В то время как достоверные доказательства относительно прогноза и клинического эффекта, по-прежнему, отсутствуют, назначение иАПФ за последние 10 лет становится все более популярным в ветеринарной нефрологии. Основная причина состоит в том, что соотношение пользы и риска при лечении иАПФ считается высоким, несмотря на недостоверность проведенных исследований. Имеющиеся на данный момент рекомендации по применению

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРОВ АПФ – ЗА И ПРОТИВ

Р. А. Леонард

КОММЕНТАРИИ СПЕЦИАЛИСТА

Р. А. Леонард, к.в.н., президент Российской научно-практической ассоциации ветеринарных нефрологов и урологов (www.vetnefro.ru), руководитель «Школы ветеринарной нефрологии и урологии»

Хронические заболевания почек неинфекционного генеза широко распространены среди собак и кошек во всем мире. Патологические механизмы как гломерулонефритов (ГН) и диабетической нефропатии, так и хронической болезни почек (ХБП), являющейся логичным их завершением, таковы, что их течение невозможно без гиперактивации тканевого, а затем и плазменного компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Аналогичная ситуация возникает и при некоторых формах тубуло-интерстициальных нефритов (ТИН), так как поражение канальцев и отек интерстиция при этих патологиях достаточно быстро приводят к механическому сдавливанию почечных клубочков, что влечет за собой ущемление циркуляции крови в первичных и вторичных микрокапиллярных сетях почек. Все эти изменения неизбежно ведут к компенсаторной гиперсекреции и, что еще важнее, активации рецепторных взаимодействий различных вазопрессорных субстанций, ключевой из которых с клинической точки зрения является нейрогормон ангиотензин II (АТ II). Следует учитывать, что повышение уровня АТ II в почечной паренхиме приводит не только к выраженной вазоконстрикции выносящей (эфферентной) артериолы клубочка, развитию процессов гиперфильтрации, хроническому поражению эндотелия сосудов и протеинурии (имеющей прямое токсическое влияние на канальцевый эпителий), но и к пролиферации и гипертрофии большинства резидентных клеток клубочка. Эти процессы многократно усугубляют вазоконстрикцию в эфферентных и афферентных артериолах, стремительно приводят к хронизации патологических процессов в гломерулах и тубулоинтерстиции и обуславливают прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации.

АТ II также индуцирует синтез и секрецию второго по значимости компонента РААС – альдостерона. Этот минералокортикоид, вырабатываемый корой надпочечников, не только обладает антидиуретическим (благодаря способности усиливать реабсорбцию воды и Na^+ в канальцах) и калийуритическим действиями, но и, наравне с ангиотензинами, является важным трофическим фактором, способным (особенно при гиперсекреции) инициировать и поддерживать пролиферативные и гиперпластические процессы в клубочках и в почечной паренхиме. Кроме того, доказано, что как АТ II, так и альдостерон принимают активное участие в процессах гломеруло- и нефросклероза, особенно на финальных этапах почечного континуума, т.е., на стадии ХБП.

Заключительные этапы течения большинства нефропатий обычно характеризуются системной гипертензией, важнейшую роль в развитии которой играет гиперактивация плазменного компонента РААС. Это может не только усугублять течение основного заболевания (нефропатии), но и весьма негативно сказывается на работе сердечно-сосудистой системы. Вследствие этого совместно прогрессирующая почечная и кардиальная дисфункции очень часто приводят к патологическому перераспределению жидкости в организме пациента (прежде всего к гидротораксу и гидроперикарду) и гибели животного от тяжелой дыхательной и/или сердечной недостаточности. Поэтому контроль выработки и рецепторных взаимодействий АТ II является одной из первостепенных задач в терапии хронических ГН, диабетической нефропатии и некоторых форм ТИН.

В ветеринарной медицине в целом и в ветеринарной нефрологии в частности попытки контроля гиперактивности РААС предпринимаются уже достаточно давно. Первой группой препаратов, предложенной для решения этой проблемы, были названы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В основе их клинических эффектов лежит способность подавлять образование ангиотензинпревращающего фермента (кининазы II), участвующего в превращении АТ I в АТ II.

Однако, несмотря на широкое использование иАПФ для лечения нефропатий во всем мире, и сегодня нет убедительной доказательной базы их нефропротективного действия у собак и кошек, а сведения об их эффективности базируются только на заключениях отдельных ветеринарных специалистов.

иАПФ в нефрологии мелких домашних животных чаще всего основываются только на мнениях экспертов.

Показанием к назначению иАПФ являются протеинурическая стадия II (по классификации IRIS)[6] и стадия III ХПН. Наличие системной гипертензии у таких пациентов может быть еще одним показанием для использования иАПФ (в монотерапии или в комбинации с амлодипином в зависимости от тяжести артериальной гипертензии). На начало терапии иАПФ пациент должен находиться в стабильном клиническом состоянии, и дегидратация должна быть устранена. Если пациент нестабилен (например, нуждается в инфузионной терапии), применение оральных препаратов, как правило, неуместно и клинический ответ на лечение может быть сомнительным. В некоторых случаях должно пройти несколько недель после госпитализации, чтобы появилась возможность начать лечение иАПФ. иАПФ противопоказаны пациентам с обезвоживанием, несоблюдение этого правила может привести к острой почечной недостаточности вследствие снижения почечной перфузии. Согласно рекомендациям ACVIM[7] решение о начале лечения иАПФ можно принимать на основании UPC **[17]**. Таким образом, их использование обосновано на стадии II и III (IRIS)[6], когда этот показатель превышает 0,5 у собак и 0,4 у кошек **[17]**. Затем необходимо проводить мониторинг протеинурии для оценки антипротеинурического эффекта лечения. Использование иАПФ в стадии I (т.е., у неазотемических пациентов) рекомендуется только в случае стойкой протеинурии, когда UPC составляет 2 и более **[17]**. Назначение иАПФ в стадии IV (IRIS) также не рекомендуется, поскольку такие пациенты, как правило, нестабильны и обезвожены. Кроме того, основное внимание в этой стадии ХПН уделяют контролю над уремическими осложнениями **[18]**. Пациентам с ХПН без протеинурии необходимы дальнейшие исследования для получения доказательств актуальности лечения иАПФ. Побочные эффекты ингибиторов АПФ редки. Отсутствие нефротоксичности у иАПФ рассматривалось ранее, их влияние на функцию почек у взрослых животных без признаков обезвоживания минимально. Риск гиперкалиемии является весьма ограниченным. иАПФ противопоказаны для беременных и новорожденных животных, а РААС, несомненно, играет ключевую роль в механизмах прогрессирования большинства асептических нефропатий. Хотя иАПФ оказывают слабое гипотензивное действие на собак и кошек, они противопоказаны животным

[6] *www.iris-kidney.com*

[7] *ACVIM - American College of Vet. Internal Medicine*

с уже существующей гипотензией, гиповолемией, гипонатриемией и острой почечной недостаточностью **[4]**. Упомянутые в литературе лекарственные взаимодействия включают потенцирование возможных побочных эффектов при одновременном применении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и иАПФ. Это взаимодействие имеет клиническое значение у пациентов с остеоартритом и сопутствующей ХПН. Воздействие ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) приводит к вазоконстрикции афферентных артериол, в то время как иАПФ, блокируя синтез ангиотензина II, вызывают расширение эфферентных артериол. Снижение клубочкового капиллярного давления может привести к снижению СКФ, и, следовательно, к острой почечной недостаточности. Тем не менее, противопоказания к использованию НПВС у пациентов, получающих иАПФ, касаются только стадии II и III (IRIS).[6] В исключительных случаях, когда такое сочетание препаратов является необходимым, важно проводить очень тщательный мониторинг функции почек **[4]**. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jacob F, et al. J Am Vet Med Assoc 2005;226:393.*
2. *Syme HM, et al. J Vet Intern Med 2006;20:5;28.*
3. *Jepson RE, et al J Vet Intern Med 2009;23:806.*
4. *Lefebvre HP, et al. J Vet Pharmacol Ther 2004;27:265.*
5. *Grauer GF, et al. J Vet Intern Med 2000;14:526.*
6. *King JN, et al. J Vet Intern Med 2006;20:1054.*
7. *Mizutani H, et al. J Vet Intern Med 2006;20:1074.*
8. *Jacob F, et al. Am Vet Med Assoc 2003;222:322.*
9. *Jepson RE, et al. J Vet Intern Med 2007;21:402.*
10. *Atkins CE, et al. J Vet Pharmacol Ther 2007;30:394.*
11. *Brown SA, et al. Am J Vet Res 2003;64:321.*
12. *Brown SA, et al. Am J Vet Res 2001;62:375.*
13. *Watanabe T, et al. J Vet Med Sci 2007;69:1015*
14. *Brown SA, et al. Kidney Int 1993;43:1210.*
15. *Grodeki KM, et al. J Comp Path 1997;117:209.*
16. *Tenhünfeld J, et al. J Am Vet Med Assoc 2009;213:1031.*
17. *Lees GE, et al. J Vet Intern Med 2005;19:377.*
18. *Brown SA. 2007 BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology, 2nd ed: 223.*