

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

РЕНАЛЬНА
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 1 від 25.01.2018.

Харків
ХНМУ
2018

Ренальна артеріальна гіпертензія : метод вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упоряд. В. М. Лісовий, Н. М. Андон'єва, Г. В. Лісова та ін. – Харків : ХНМУ, 2018 – 28 с.

Упорядники В. М. Лісовий
 Н. М. Андон'єва
 Г. В. Лісова
 О. А. Гуц
 М. Я. Дубовик
 С. М. Колупаєв

Актуальність теми

У наш час усе більшого поширення набуває термін "*хронічна хвороба нирок*" (ХХН), що дозволяє об'єднати всю ниркову патологію й визначає нові підходи до проведення заходів, спрямованих на ранню діагностику, уповільнення прогресування й лікування ураження нирок.

Об'єднання різноманітних нозологічних форм під загальною назвою "*хронічна хвороба нирок*" зумовлене об'єктивними причинами, адже ХХН – розповсюджена патологія, що часто супроводжує інші захворювання (серцево-судинні, цукровий діабет та ін.). При усіх цих захворюваннях існує висока ймовірність прогресування хронічного патологічного процесу в нирках з подальшим розвитком ХНН і, внаслідок неї, реальної артеріальної гіпертензії.

Ціль вивчення теми: надати змогу майбутнім лікарям проводити диференційний діагноз артеріальної гіпертензії, що має міцний та складний зв'язок зі станом нирок; своєчасно призначати обстеження хворих за нефрологічною програмою, проводити диспансерне спостереження за хворими із ренальною артеріальною гіпертензією.

Початковий рівень знань

1. Діагностувати вторинну ренальну артеріальну гіпертензію.
2. Скласти план обстеження хворого з ренальною артеріальною гіпертензією.
3. Проводити диференційну діагностику вторинних артеріальних гіпертензій ренального генезу.
4. Призначати етіопатогенетичне лікування хворим з ренальною гіпертензією відповідно до стандартів лікування.
5. Визначати прогноз, проводити первинну та вторинну профілактику ренальної артеріальної гіпертензії.
6. Розробляти план диспансерного спостереження за хворими з артеріальною гіпертензією ренального походження.

Перелік теоретичних питань

1. Класифікація ренальної артеріальної гіпертензії.
2. Критерії діагностики та диференційної діагностики вторинних артеріальних гіпертензій ренального генезу (при ренопаренхіматозних та реноваскулярних захворюваннях).
3. Складання плану обстеження, роль інструментальних та лабораторних методів обстеження.
4. Тактика ведення хворих, медикаментозне та немедикаментозне лікування. Існуючі стандарти лікування.
5. Первинна та вторинна профілактика.
6. Прогноз та працездатність.

Артеріальна гіпертензія – одна з найбільш частих і характерних ознак багатьох первинних і вторинних захворювань нирок. Вона займає провідне місце серед симптоматичних артеріальних гіпертензій іншого походження. Так, за даними Н. А. Ратнер (1974), заснованими на обсте-

женні більше 2,5 тис. хворих з артеріальною гіпертензією, гіпертонічна хвороба виявлена в 78,3 %, а симптоматична гіпертензія різного походження в 21,7 % хворих, причому в 20 % випадків вона обумовлена різними нирковими захворюваннями.

Загальноновизнано, що серед причин симптоматичної ниркової гіпертензії перше місце займає дифузний гломерулонефрит, друге – хронічний пієлонефрит, а третє – вазоренальна гіпертензія. Крім того, артеріальна гіпертензія може виникнути внаслідок ураження нирок при дифузних захворюваннях сполучної тканини (СКВ, системна склеродермія), вузликовому періартеріїті, ревматоїдному артриті, діабетичному гломерулосклерозі, нефропатії вагітних, амілоїдозі нирок, сечокам'яній хворобі, аномаліях розвитку нирок (полікістоз, гіпо- і дисплазія нирок, підковоподібна нирка), сечових шляхів (стриктура сечовода, гідроуретер тощо). Однак такі гіпертензії зустрічаються рідко й становлять лише 19,7 % всіх ниркових гіпертензій.

Класифікація

У клінічній практиці широко використовується класифікація, відповідно до якої *всі ренальні гіпертензії діляться на три основні групи* (А. П. Пелешук, Л. А. Пиріг, 1983).

Першу групу складають паренхіматозні, або ренопаренхімні, гіпертензії, які виникають у результаті одно- або двостороннього ураження ниркової паренхіми, в основному дифузного характеру (гломерулонефрит, пієлонефрит, нефропатія вагітних, діабетичний гломерулосклероз, амілоїдоз, нефропатії при дифузних захворюваннях сполучної тканини тощо).

У другу групу включені вазоренальні, або реноваскулярні, гіпертензії, що пов'язані з ураженням (звуженням) ниркових судин різного генезу (вроджене звуження, звуження внаслідок атеросклерозу, фібромускулярної дисплазії, тиску ззовні тощо).

Третю групу становлять змішані гіпертензії. Їх виникнення пов'язане як з ураженням самої ниркової тканини, так і з порушенням прохідності судин нирок (нефроптоз, пухлини й кісти нирок, сполучення вроджених аномалій нирок й їхніх судин та ін.).

Ступінь вираженості ниркової артеріальної гіпертензії та її стабільність можуть бути різними й залежать від багатьох причин:

- нозологічної форми захворювання й тривалості його перебігу;
- активності й поширеності патологічного процесу в нирках;
- стану функції нирок.

Відомо, що під час появи та особливо при прогресуванні ХНН незалежно від захворювання, що привело до її виникнення, як правило, приєднується артеріальна гіпертензія. У важких випадках розвивається **синдром злоякісної гіпертензії**, що нерідко приводить до важких ускладнень і може бути причиною летального результату. У свою чергу високий і стабільний рівень артеріальної гіпертензії прискорює розвиток ХНН й погіршує прогноз захворювання, що її викликало.

На відміну від гіпертонічної хвороби ниркові гіпертензії значно частіше набувають злаякісного перебігу, який в 25 % випадків зустрічається при реноваскулярній гіпертензії, рідше – у хворих зі хронічним пієлонефритом (12,2 %) і хронічним гломерулонефритом (11,5 %). При гіпертонічній хворобі синдром злаякісної гіпертензії зустрічається лише в 0,1–0,19 % випадків.

За величиною і стійкістю артеріального тиску, ступенем гіпертрофії лівого шлуночка, характером й виразністю змін судин очного дна виділяють чотири форми симптоматичної гіпертензії, у тому числі й ниркової.

1. Транзиторна – підвищення артеріального тиску має нестійкий характер, мінливі або відсутні зміни з боку очного дна, а гіпертрофія лівого шлуночка серця практично не виявляється.

2. Лабільна – характеризується помірним і нестійким підвищенням артеріального тиску, що, однак, без гіпотензивної терапії не нормалізується. Відзначається невелика гіпертрофія лівого шлуночка серця й звуження судин очного дна.

3. Стабільна – артеріальний тиск високий та стійкий, гіпертрофія серця й зміни судин очного дна досягають значного ступеня (ангіоретинопатія I і II ст.).

4. Злаякісна – артеріальний тиск стабільний та різко підвищений, особливо діастолічний, що перевищує 120–130 мм рт. ст. і сягає іноді 170–190 мм рт. ст. Для цієї форми властиві гострий початок, швидко прогресування, розвиток важких ускладнень із боку судин мозку, серця, очного дна, що обумовлюють звичайно несприятливий прогноз.

Класифікацію артеріальних гіпертензій (АГ) на сучасному етапі проводять за трьома провідними ознаками:

- рівнем артеріального тиску;
- етіологією;
- ступенем ураження органів-мішеней.

В останні роки намітилася тенденція до "жорсткості" критеріїв діагностики АГ, і в цей час під артеріальною гіпертензією розуміють стан, при якому рівень АТ перевищує 130/80 мм рт. ст. або перевищував такий принаймні 3 рази при вимірі АТ протягом 3–6 міс.

У *табл. I* наведено сучасну класифікацію АГ, яка представлена експертами Американської асоціації кардіологів (ACC) та Американської асоціації з проблем серця (АНА) (США, 2017). Оптимальним АТ вважається рівень нижче або рівний 120/80 мм рт. ст. АТ вважається нормальним, якщо діастолічний тиск при дворазовому вимірі не перевищує 80 мм рт. ст., а систолічний – 129 мм рт. ст.

Таблиця 1

**Класифікація артеріальної
гіпертензії за рівнем АТ у дорослих пацієнтів**

Категорія	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Нормальний	< 120	< 80
Підвищений нормальний	120–129	< 80
Артеріальна гіпертензія:		
1-а стадія	130–139	81–89
2-а стадія	> 140	> 90

Більше ніж у 95 % хворих з АГ не вдається виявити її етіологію. Таку АГ характеризують як первинну, або есенціальну. Інші види становлять групу АГ з відомою етіологією, або вторинних АГ. Серед причинних факторів розвитку вторинної АГ виділяють лікарські речовини, захворювання нирок, ендокринні захворювання, захворювання аорти, вагітність, неврологічні захворювання й хірургічні ускладнення (ВООЗ, 1996).

При нефрогенній АГ нирки рано стають провідним органом-мішенню. При вихідному ураженні нирок високий АТ неухильно сприяє розвитку й посиленню ниркової недостатності, діючи через порушення внутрішньониркової гемодинаміки – розвиток внутрішньониркової гіпертензії та гіперфільтрації, які неухильно приводять до прогресування ниркової недостатності.

Під нирковою гіпертензією (НГ) звичайно розуміють артеріальну гіпертензію, патогенетично пов'язану із захворюваннями нирок. Це найбільша група серед вторинних гіпертензій. Нижче наведений перелік ниркових захворювань, при яких гіпертонічний синдром виявляється з найбільшою частотою (ВООЗ, 1996).

Захворювання нирок, що супроводжуються розвитком артеріальної гіпертензії:

- ниркові паренхіматозні захворювання;
- гострі гломерулонефрити;
- хронічні нефрити;
- хронічні пієлонефрити;
- обструктивні нефропатії;
- полікістоз нирок;
- захворювання сполучної тканини нирок;
- діабетична нефропатія;
- гідронефроз;
- уроджені гіпоплазії нирок;
- травми нирок;
- реноваскулярна гіпертензія;
- ренінсекретуючі пухлини;
- ренопривні гіпертензії;
- первинна затримка солі (синдром Ліддла, синдром Гордона).

Ренопаренхіматозна артеріальна гіпертензія

Частота виявлення АГ при захворюваннях нирок залежить від нозологічної форми ниркової патології й стану ниркових функцій. Практично в 100 % випадків синдром АГ супроводжує ренінсекретуючу пухлину нирок (реніному) і ураження ниркових магістральних судин нирок.

При дифузійних захворюваннях нирок синдром АГ з найбільшою частотою виявляється при таких захворюваннях ниркових клубочків і судин:

- первинних гломерулонефритах;
- нефритах при системних захворюваннях (системному червоному вовчаку);
- при васкулітах (вузликовому періартеріїті, системній склеродермії);
- діабетичній нефропатії.

АГ при цих захворюваннях при збереженій функції нирок зустрічається в 30–85 % випадках. При хронічних нефритах частота АГ значною мірою визначається морфологічним варіантом нефриту. *З найбільшою частотою (85 %) АГ виявляється при мезангіокапілярному нефриті; при фокально-сегментарному гломерулосклерозі частота АГ становить 65 % і значно рідше зустрічається при мембранозному (51 %), мезангіопроліферативному (49 %), ІgА-нефриті (43 %), досягаючи найнижчих значень при нефриті з мінімальними змінами.* Висока частота АГ при діабетичній нефропатії. За даними міжнародних статистик, при цукровому діабеті АГ частіше розвивається в жінок, становлячи 50–64 %, і трохи рідше в чоловіків – 30–55 %. Значно рідше (близько 20 %) АГ виявляється при захворюваннях ниркових каналців й інтерстицію – амліодозі нирок, інтерстиціальному, лікарському нефриті, тубулопатіях.

По мірі зниження функції нирок частота АГ різко зростає, досягаючи 85–90 % у стадії ниркової недостатності незалежно від нозології ниркового процесу.

Патогенез

Захворювання нирок можуть бути причиною порушень у регуляції АГ й розвитку АГ шляхом різних механізмів, головними з яких є такі:

- порушення водно-електролітного балансу (затримка натрію й води);
- активація пресорних гормональних систем;
- депресорних гормональних систем.

При захворюваннях нирок генез АГ рідко можна зв'язати з одним єдиним механізмом її розвитку. Як правило, має місце поєднаний вплив декількох факторів на тлі одного провідного.

Клінічні прояви

Симптоматика НГ не відрізняється від симптоматики іншого гіпертонічного синдрому, зокрема гіпертонічної хвороби. Клінічна характеристика НГ широко варіює – від непостійної безсимптомної або малосимптомної гіпертонії до злоскісного гіпертонічного синдрому. Між характером ураження нирок (включаючи морфологічні особливості) і виразністю НГ

немає чіткого паралелізму, хоча загострення хронічного гломерулонефриту, розвиток нефросклерозу частіше супроводжуються наростанням гіпертонії. Будь-яке захворювання нирок може супроводжуватися НГ будь-якої важкості. У характеристиці НГ немає будь-яких ознак, які дозволили б зв'язати її з нирковим захворюванням або передбачити подальший її перебіг, наприклад, перехід у злякисну форму.

В останні роки стало доступним добове (амбулаторне) моніторування АТ. Вимір роблять автоматично, аускультативним методом кожні 15 або 30 хв (на вибір). Добове моніторування АТ корисно насамперед при організації лікування хворого, для підбирання гіпотензивних ліків і часу їх прийому, для оцінки ефективності лікування або рефрактерності до нього. Добове моніторування АТ може допомогти в оцінці важкості артеріальної гіпертензії. Загалом вважається, що високий середній показник АТ, більша частка вимірів, що виявляють підвищений рівень, відсутність нічного зниження або, навпаки, надмірне нічне зниження АТ, швидке і значне ранкове підвищення, надмірні коливання АТ протягом дня прогностично гірше, тобто пов'язані з більшою ймовірністю ускладнень.

Найбільш важку НГ характеризує не стільки високий діастолічний артеріальний тиск, скільки *стійкість його протягом значної частини доби, навіть під час сну*.

Саме *стійка діастолічна гіпертонія* приводить до значного збільшення серця, змін ЕКГ і значних змін очного дна. На ЕКГ виявляються ознаки збільшення лівого шлуночка – збільшення зубця R, зниження сегмента ST з опуклістю догори, низькі або негативні нерівносторонні зубці T у відведеннях V₄₋₆. Іноді поступово формується блокада лівої ніжки пучка Гіса. У випадку зниження артеріального тиску ці зміни можуть бути частково оборотними. Виявлення високого діастолічного артеріального тиску у хворого з малозміненою ЕКГ звичайно вказує на нестійкість або малу давність гіпертонії.

Оцінка ЕКГ може бути утруднена, якщо накладаються додаткові зміни, пов'язані із супутніми захворюваннями (ішемічна хвороба серця), лікуванням (кортикостероїди, салуретики, серцеві глікозиди, гемодіаліз).

Комплекс метаболічних порушень при ХНН може обумовити нехарактерну електрокардіографічну картину, згладжування власне "гіпертонічних" змін, хибнопозитивну динаміку (перехід негативного зубця T у згладжений або позитивний у випадку наростання гіперкаліємії), різноманітні аритмії й порушення провідності, особливо при лікуванні гемодіалізом, що може супроводжуватися різкими перепадами рівня електролітів крові.

Зміни очного дна при НГ у цілому більш виражені, ніж при гіпертонічній хворобі. Транссудати на сітківці можуть спостерігатися в ниркових хворих навіть при помірній гіпертонії.

Помірна НГ (діастолічний артеріальний тиск менш 100 мм рт. ст.) звичайно мало впливає на клінічну картину. Важка й особливо злоякісна гіпертонія (стійкий високий діастолічний артеріальний тиск, набряк сітківки, мозкові й серцеві ускладнення) різко погіршує клінічну картину, прискорює розвиток ниркової недостатності.

Ускладнення ниркової гіпертензії

Ускладнення НГ такі ж, як і при гіпертонічній хворобі. *Можливі прискорені розвиток атеросклерозу, ІХС та її наслідки, шлуночкові аритмії, мерехтіння передсердь.*

Серцева недостатність відповідає виразності, стійкості й тривалості гіпертонії. Спочатку це звичайно лівошлуночкова недостатність із задишкою, нападами серцевої астми, набряком легенів, з рентгенологічними й фізичними ознаками застою в легенях. Надалі розвивається застій і за великим колом. Можливий пресистоличний або протодіастолічний галоп. *Обов'язковим симптомом є гіпертрофія лівого шлуночка* (дані ехографії, рентгенологічні дані, посилення та зсув верхівкового поштовху, розширення тупості, зміни ЕКГ). При гостро виниклій НГ, наприклад при гострому нефриті, гострій нирковій недостатності гіпергідратація може обумовити дилатацію серця й гостру серцеву недостатність. Диспротеїнемія та анемія сприяють розвитку серцевої недостатності, яка особливо часто ускладнює злоякісну НГ, є другою за частотою причиною смерті після ниркової недостатності.

Гіпертонічна енцефалопатія внаслідок ішемії та набряку мозку проявляється тими ж симптомами, що і при гіпертонічній хворобі (слабкість, сонливість, зниження пам'яті й концентрації, головний біль, зниження інтелекту, депресія).

Гіпертонічні кризи (додаткове гостре підвищення артеріального тиску) можуть бути пов'язані із загостренням ниркового захворювання, а також з емоційним або фізичним навантаженням, з надмірним уживанням солі або рідини. Найбільш часті гіпертонічні кризи у хворих, що перебувають на лікуванні гемодіалізом, їх природа може бути різною. Клінічно вони проявляються погіршенням мозкової, серцевої або, рідше, очної симптоматики, гострою лівошлуночковою недостатністю. Важка НГ, безсумнівно, прискорює розвиток нефросклерозу й ХНН у ниркових хворих.

Лікування ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії

Складний взаємозв'язок системної АГ і нирок, що збільшується на тлі вже наявної ниркової патології, визначає особливості гіпотензивної терапії при захворюваннях нирок.

Загальні положення, на яких базується лікування АГ:

- режим праці й відпочинку;
- зниження маси тіла;
- зменшення вживання алкоголю;
- підвищення фізичної активності;

– дотримання дієти з обмеженням солі й продуктів, що містять холестерин;

– скасування лікарських засобів, що викликають розвиток АГ.

Особливе значення для нефрологічних хворих має **строге обмеження натрію**. Маючи на увазі роль натрію в патогенезі АГ, а також властиве нирковій патології порушення транспорту натрію в нефроні зі зниженням його екскреції та збільшенням загального вмісту натрію в організмі, добове споживання солі при нефрогенній АГ повинне бути обмежене до 5 г/добу, що з урахуванням високого вмісту натрію в готових харчових продуктах (хліб, ковбаси, консерви, тощо) практично виключає додаткове застосування солі при готуванні їжі. Менш жорстким повинне бути обмеження солі у хворих з полікістозом нирок, "сільвтрачаючим" пієлонефритом, при деяких варіантах перебігу хронічної ниркової недостатності, коли внаслідок ураження ниркових каналців реабсорбція натрію в них порушена й затримки натрію в організмі не спостерігається. У цих ситуаціях критерієм визначення сольового режиму хворого є добова екскреція Na і величина обсягу циркулюючої крові. При наявності гіповолемії та/або при підвищеній екскреції натрію із сечею обмежувати споживання солі не треба.

Багато уваги в цей час приділяється тактиці гіпотензивної терапії – питанням темпу зниження АТ, установлення рівня АТ, до якого варто знижувати вихідний підвищений АТ, а також питанню, чи вимагає постійного гіпотензивного лікування "м'яка" АГ (АТ_{діаст.} 95–105 мм рт. ст.).

На підставі проведених спостережень у цей час вважається доведеним наступне:

– одномоментне максимальне зниження підвищеного АТ не повинне перевищувати 25 % від вихідного рівня, для того щоб не порушити функцію нирок;

– у хворих з патологією нирок і синдромом АГ гіпотензивна терапія повинна бути спрямована на повну нормалізацію АТ (дана тактика розрахована на усунення системної АГ і тим самим внутрішньогломерулярної гіпертензії як основних неіммунних факторів прогресування ниркової недостатності й припускає подальше поліпшення ниркових функцій);

– "м'яка" АГ у нефрологічних хворих вимагає постійного гіпотензивного лікування з метою нормалізації внутрішньониркової гемодинаміки та уповільнення темпів прогресування ниркової недостатності.

Особливістю лікування АГ при хронічних захворюваннях нирок є необхідність поєднання гіпотензивної терапії з патогенетичною терапією основного захворювання.

Засоби патогенетичної терапії захворювань нирок (глюкокортикостероїди, гепарин, курантил, нестероїдні протизапальні препарати, сандимун) самі по собі можуть впливати на АТ, а їх сполучення з гіпотензивними препаратами можуть зводити до нуля або підсилювати гіпотензивний ефект останніх.

Гіпертонічний синдром є протипоказанням до призначення високих доз глюкокортикостероїдів, за винятком випадків швидкопрогресуючого гломерулонефриту. У хворих із помірною нефрогенною АГ глюкокортикостероїди можуть підсилити її, якщо при їх призначенні не розвивається виражений діуретичний і натрійуретичний ефект, що, як правило, спостерігається у хворих з вихідною вираженою затримкою натрію й гіперволемією.

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПП) – індометацин, ібупрофен та ін. – є інгібіторами синтезу простагландинів. НСПП можуть надавати антидіуретичну й антинатрійуретичну дію та підвищувати АТ, що обмежує їх використання при лікуванні хворих з нефрогенною АГ. Призначення НСПП одночасно з гіпотензивними засобами може або нівелювати дію останніх, або значно знижувати їх ефективність.

На противагу цим препаратам гепарин чинить діуретичну, натрійуретичну й гіпотензивну дію. Препарат підсилює гіпотензивний ефект інших лікарських препаратів. Одночасне призначення гепарину й гіпотензивних препаратів вимагає обережності, тому що може привести до різкого зниження АТ. При наявності вираженої ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації менш 35 мл/хв) гепарин у сполученні з гіпотензивними препаратами необхідно застосовувати з великою обережністю.

Вибір антигіпертензивних препаратів і виділення з їхнього числа найкращих для лікування нефрогенної гіпертензії базуються на певних принципах.

Препарат повинен володіти:

- високою ефективністю (блокада ключових механізмів розвитку АГ; нормалізація серцевого викиду; захисна дія на органи-мішені);
- безпечністю (відсутністю серйозних побічних дій; довготривалість основної дії, відсутність «синдрому відміни»);
- надійністю (відсутність звикання, зберігання основних властивостей протягом тривалого періоду);
- можливістю поєднання з іншими антигіпертензивними препаратами.

Антигіпертензивні (гіпотензивні) засоби

У цей час для лікування хворих з нефрогенною артеріальною гіпертензією використовують 6 класів гіпотензивних лікарських засобів:

- інгібітори АПФ;
- блокатори рецепторів ангіотензину II;
- антагоністи кальцію;
- β -блокатори;
- діуретичні засоби;
- α -блокатори.

Препарати центрального механізму дії (препарати раувольфії, α -метилдопа, клонідин) мають допоміжне значення й у цей час застосовуються лише за вузькими показаннями.

До препаратів першого вибору відносять інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II. Ці дві групи препаратів відповідають усім вимогам, пропонованим до антигіпертензивних препаратів, призначеним для лікування нефрогенної артеріальної гіпертензії та, що особливо важливо, мають одночасно нефропротективні властивості.

Інгібітори АПФ являють собою клас антигіпертензивних препаратів, основою фармакологічної дії яких є інгібіція ангіотензинперетворюючого ферменту (він же кініназа II).

Фізіологічні ефекти ангіотензинперетворюючого ферменту подвійні. *З одного боку*, він перетворює ангіотензин I на ангіотензин II, що є одним із найпотужніших вазоконстрикторів. *З іншого боку*, будучи кініназою II, руйнує кініни – тканинні судинорозширювальні гормони. Відповідно фармакологічна інгібіція цього ферменту блокує системний й органний синтез ангіотензину II і накопичує в циркуляції й тканинах кініни.

Клінічно ці ефекти проявляються:

- вираженим гіпотензивним ефектом, в основі якого лежить зниження загального й локального ниркового периферичного опору;

- корекцією внутрішньоклубочкової гемодинаміки, в основі якої лежить розширення ниркової артерії, що виносить кров з клубочка, яка є основним місцем прикладення локально-ниркового ангіотензину II.

В останні роки активно обговорюється ренопротективна роль інгібіторів АПФ, яку зв'язують із усуненням ефектів ангіотензину, що визначають швидке склерозування нирок, тобто із блокадою росту мезангіальних клітин, продукцією ними колагену й епідермального фактору росту ниркових каналців.

Вплив усіх і-АПФ на нирки практично однаковий. Тривале застосування і-АПФ (каптоприлу, ренітеку, тритаце) у нефрологічних хворих з артеріальною гіпертензією свідчить, що при початково збереженій нирковій функції і-АПФ при тривалому їх застосуванні (місяці, роки) збільшують нирковий кровотік, не змінюють або трохи знижують креатинін крові, збільшуючи швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). На самому початку лікування і-АПФ (перший тиждень) можливо невелике підвищення креатиніну крові й рівня калію в крові, які самостійно, протягом найближчих днів без скасування ліків повертаються до нормальних показників.

Факторами ризику стабільного зниження ниркових функцій є літній і старечий вік пацієнтів. Доза і-АПФ у цій віковій категорії повинна бути знижена.

Особливої уваги до себе вимагає терапія і-АПФ у хворих із нирковою недостатністю. У переважної більшості хворих скоригована з урахуванням ступеню ниркової недостатності тривала терапія і-АПФ впливає на ниркові функції:

- креатинін знижується;

- ШКФ зростає;
- строк настання термінальної ниркової недостатності уповільнюється.

Однак, якщо зберігається наростання креатиніну крові й гіперкаліємії протягом 10–14 днів від початку терапії і-АПФ, це є показанням до скасування препарату.

Інгібітори АПФ мають властивість коригувати внутрішньониркову гемодинаміку, знижуючи внутрішньониркову гіпертензію та гіперфільтрацію. Максимальна антипротеїнурична дія розвивається на тлі низькосольової дієти. Підвищене вживання кухонної солі приводить до втрати антипротеїнуричних властивостей і-АПФ.

Ускладнення й побічні ефекти інгібіторів АПФ

Інгібітори АПФ є відносно безпечною групою лікарських препаратів. Вони мають невелику кількість побічних впливів.

Найбільш частими ускладненнями є кашель і гіпотензія. Кашель може виникати в різні терміни лікування препаратами – як на початкових, так і через 20–24 міс від початку терапії. Механізм виникнення кашлю зв'язують із активацією кінінів і простагландинів. Підставою до скасування лікарських препаратів з появою кашлю є значне погіршення якості життя хворого. Після скасування препаратів кашель проходить протягом декількох днів.

Більш важким ускладненням терапії інгібіторами АПФ є розвиток гіпотензії. Ризик її виникнення високий у хворих із застійною серцевою недостатністю, особливо в літньому віці; при злоякісній високореніновій артеріальній гіпертензії, при реноваскулярній артеріальній гіпертензії. Важливим для клініциста є можливість прогнозування розвитку гіпотензії в процесі застосування інгібіторів АПФ. Із цією метою оцінюють гіпотензивний ефект першої малої дози препарату (12,5–25 мг капотену; 2,5 мг ренітеку). Виражена гіпотензивна реакція на цю дозу може прогнозувати розвиток гіпотензії при тривалому лікуванні препаратами.

Протипоказання до застосування інгібіторів АПФ:

- стеноз ниркової артерії обох нирок;
- стеноз ниркової артерії єдиної нирки (у тому числі трансплантованої);
- поєднання ниркової патології з важкою серцевою недостатністю;
- важка хронічна ниркова недостатність, що довгостроково лікувалася діуретиками.

Призначення в цих випадках інгібіторів АПФ може ускладнитися збільшенням креатиніну крові, падінням клубочкової фільтрації аж до розвитку гострої ниркової недостатності.

Інгібітори АПФ протипоказані при вагітності, тому що їх застосування в II й III триместрах може спричинити гіпотензію плода, призвести до вад його розвитку, гіпотрофії й загибелі.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)

Дія ангіотензину II на клітини-мішені відбувається шляхом взаємодії гормону з рецепторами, важливішими з яких виступають рецептори до ангіотензину II 1-го та 2-го типу. Функції цих рецепторів прямо протилежні: при стимуляції рецепторів 1-го типу підвищується АТ і прогресує ниркова недостатність, у той час як стимуляція рецепторів 2-го типу має прямо протилежний ефект. Відповідно фармакологічна блокада АТ-рецепторів 1-го типу приводить до зниження АТ і обмежує дію факторів, що сприяють прогресуванню ниркової недостатності.

Всі клінічні та нефропротективні властивості БРА аналогічні таким у інгібіторів АПФ:

- ефективно знижують АТ;
- коригують внутрішньоклубочкову гемодинаміку;
- покращують нирковий кровообіг;
- зменшують протеїнурію і сповільнюють темп прогресування ниркової недостатності.

На противагу інгібіторам АПФ, при застосуванні БРА в крові не накопичуються кініни, що не призводить до розвитку кашлю. Препарати даної групи, так само, як інгібітори АПФ, можуть сприяти підвищенню рівня креатиніну і калію в сироватці крові при ШКФ < 30 ммоль/хв.

Антагоністи кальцію

Механізм гіпотензивної дії антагоністів кальцію (АК) пов'язаний з розширенням артеріол і зниженням підвищеного загального ниркового опору (ЗНО) внаслідок гальмування входу іонів Ca^{2+} у клітину. Доведена також здатність препаратів блокувати вазоконстрикторний ефект гормону ендотелію – ендотеліну.

Сучасна класифікація антагоністів кальцію (АК) виділяє три групи препаратів:

- похідні папаверину (верапаміл, тіапаміл);
- похідні дігідропіридину (ніфедипін, нітрендипін, нісолдипін, німодипін);
- похідні бензотіазепіну – дилтіазем.

Їх називають препаратами-прототипами, або АК 1-го покоління. За гіпотензивною активністю всі три групи препаратів-прототипів рівноцінні, тобто ефект ніфедипіну в дозі 30–60 мг/добу еквівалентний ефектам верапамілу в дозі 240–480 мг/добу і дилтіазему в дозі 240–360 мг/добу.

В 80-х роках з'явилися АК 2-го покоління. Їх основними перевагами стали більша тривалість дії, гарна переносимість і тканинна специфічність.

За гіпотензивною активністю АК являють собою групу високоефективних препаратів. Перевагами перед іншими гіпотензивними засобами є

їх виражені антисклеротичні (препарати не впливають на ліпопротеїдний спектр крові) і антиагрегаційні властивості. Ці якості роблять їх препаратами вибору для лікування людей похилого віку.

Протипоказання до застосування антагоністів кальцію:

- схильність до гіпотензії;
- синдром слабкості синусового вузла;
- верапаміл протипоказаний при порушеннях атріовентрикулярної провідності, синдромі слабкості синусового вузла, вираженій серцевій недостатності.

Блокатори β -адренергічних рецепторів входять у спектр лікарських препаратів, призначених для лікування НГ.

Механізм антигіпертензивної дії блокаторів зв'язують зі зменшенням величини серцевого викиду, гальмуванням секреції реніну нирками, зменшенням ЗНО, зниженням вивільнення норадреналіну із закінчень постгангліонарних симпатичних нервових волокон, зменшенням венозного припливу до серця та обсягу циркулюючої крові.

Розрізняють β -блокатори *неселективні* (блокуючі β_1 - й β_2 -адренорецептори) і *кардіоселективні*, що блокують переважно β_1 -адренорецептори. Деякі із цих препаратів (окспренолол, піндолол, ацебутолол, талінолол) мають симпатоміметичну активність, що дає можливість використати їх при серцевій недостатності, брадикардії, у хворих з бронхіальною астмою.

Ниркові ефекти β -блокаторів:

- препарати не викликають пригнічення ниркового кровопостачання й зниження ниркових функцій;
- при тривалому лікуванні швидкість клубочкової фільтрації, діурез та екскреція натрію зберігаються в межах вихідних значень;
- при лікуванні високими дозами препаратів блокується РААС і, можливо, розвиток гіперкаліємії.

Побічні дії β -блокаторів:

- виражена синусова брадикардія (ЧСС менше 50 на 1 хв);
- артеріальна гіпотензія;
- посилення лівошлуночкової недостатності;
- атріовентрикулярна блокада різного ступеня;
- загострення бронхіальної астми або іншого хронічного обструктивного захворювання легенів;
- гіпоглікемія (особливо у хворих з лабільним перебігом цукрового діабету);
- загострення перемежованої кульгавості та синдрому Рейно;
- розвиток гіперліпідемії;
- у рідкісних випадках спостерігають порушення статевої функції.

Протипоказання до застосування β -адреноблокаторів:

- гостра і хронічна серцева недостатність;
- виражена брадикардія;
- синдромі слабкості синусового вузла;
- атріовентрикулярна блокада II й III ст.;
- бронхіальна астма, важкі бронхообструктивні захворювання.

Діуретики

Діуретики – препарати, спеціально призначені для виведення натрію і води з організму. Суть дії всіх сечогінних препаратів зводиться до блокади реабсорбції натрію й послідовного зниження реабсорбції води при проходженні натрію через нефрон.

Гіпотензивна дія натрійуретиків заснована на зменшенні ОЦК і серцевого викиду за рахунок втрати частини обміноспроможного натрію й зменшення ЗНО внаслідок зміни іонного складу стінок артеріол (виходу натрію), а також зменшення їх чутливості до пресорних вазоактивних гормонів. Крім того, при проведенні поєднаної терапії гіпотензивними препаратами діуретики можуть блокувати натрійзатримуючий ефект основного гіпотензивного препарату, потенціювати гіпотензивний ефект, при цьому можна трохи розширити сольовий режим, зробивши дієту більш прийнятною для хворих.

Для лікування НГ у хворих зі збереженою функцією нирок найбільше поширення отримали сечогінні препарати, що діють у ділянці дистальних каналців – група тіазидних (гіпотіазид, езидрекс) і тіазидоподібних діуретиків, таких як індапамід (арифон).

Для лікування АГ застосовують невеликі дози гіпотіазиду – 12,5–25 мг 1 раз на добу. Виділяється препарат у незмінному вигляді через нирки, має властивість знижувати швидкість клубочкової фільтрації, у зв'язку з чим застосування його протипоказане при нирковій недостатності – ШКФ менш 30 мл/хв.

Для лікування НГ у хворих з порушеною функцією нирок і при цукровому діабеті використовують діуретики, що діють у ділянці петлі Генле – петльові діуретики. З останніх у клінічній практиці найпоширеніші фуросемід (лазікс), етакринова кислота (урегіт), буметанід (буринекс).

Фуросемід має потужний натрійуретичний ефект. Паралельно зі втратою натрію при застосуванні фуросеміду збільшується виведення з організму калію, магнію й кальцію. Період дії препарату короткий – 6 годин, діуретичний ефект дозозалежний. Препарат має здатність збільшувати швидкість клубочкової фільтрації, у зв'язку з чим показаний хворим із нирковою недостатністю.

Фуросемід призначають по 40–120 мг на добу усередину, внутрішньом'язово або внутрішньовенно до 250 мг на добу.

Побічні дії діуретиків:

- гіпокаліємія (більш виражена при прийомі тіазидових діуретиків). Корекція гіпокаліємії особливо важлива у хворих з гіпертензією, тому що калій сам по собі сприяє зниженню АТ. При зниженні калію нижче 3,5 ммоль/л варто додавати препарати, що містять калій;
- гіперглікемія (тіазиди, фуросемід);
- гіперурикемія (більш виражена при застосуванні тіазидових діуретиків);
- розвиток дисфункції шлунково-кишкового тракту;
- імпотенція.

Альфа-адреноблокатори

Із цієї групи гіпотензивних препаратів найбільше поширення одержали празозин (пратсіол, мініпрес, адверзутен) і в останні роки новий препарат – доксазозин (кардура).

Празозин (пратсіол, мініпрес, адверзутен) – селективний антагоніст пресинаптичних рецепторів. Гіпотензивний ефект препарату пов'язаний із прямим зменшенням ЗНО. Празозин розширює венозне русло, зменшує переднавантаження, що робить виправданим його застосування у хворих із серцевою недостатністю.

Початкова лікувальна доза празозину 0,5–1 мг/добу; протягом 1–2 тиж дозу збільшують до 3–20 мг/добу (в 2–3 прийоми). Підтримуюча доза становить 5–7,5 мг/добу.

Празозин сприятливо впливає на функцію нирок:

- збільшує нирковий кровотік, величину клубочкової фільтрації;
- препарат має гіполіпідемічні властивості;
- мало впливає на електролітний метаболізм.

Перераховані властивості сприяють призначенню препарату при хронічній нирковій недостатності.

Побічні дії:

- постуральна гіпотензія;
- запаморочення;
- сонливість;
- сухість у роті;
- імпотенція.

Лікування артеріальної гіпертензії в стадії ХНН

Розвиток вираженої ХНН (ШКФ 30 мл/хв і нижче) вносить свої корективи в лікування АГ.

При ХНН потрібна, як правило, комплексна терапія АГ, що включає обмеження солі в дієті без обмеження рідини. Здійснюється виведення надлишку натрію за допомогою салуретиків. Застосовують ефективні гіпотензивні препаратів і їх поєднання.

3 діуретиків (салуретиків) найбільш ефективні фуросемід та етакринова кислота, доза яких може збільшуватися до 300 й 150 мг/добу відповідно. Обидва препарати дещо підвищують ШКФ і значно збільшують екскрецію калію. Їх звичайно призначають у таблетках, а при ургентних станах (набряку легень) – внутрішньовенно. При застосуванні більших доз варто пам'ятати про можливості ототоксичної дії. У зв'язку з тим, що одночасно із затримкою натрію при ХНН нерідко розвивається гіперкаліємія, калійзберігаючі діуретики застосовують рідко й з великою обережністю. Тіазидові діуретики (гіпотіазид, циклометазид, оксодолін та ін.) протипоказані при ХНН.

Антагоністи кальцію – одна з основних груп гіпотензивних препаратів, що застосовують при ХНН, адже вони сприятливо впливають на нирковий кровотік; не викликають затримки натрію, не активують РААС і не впливають на ліпідний обмін.

Часто використовують сполучення препаратів з β -блокаторами, симпатолітиками центральної дії (наприклад, коринфар + анаприлін + допегіт та ін.).

При важкій, рефрактерній до лікування і злоякісній АГ хворим на ХНН призначають і-АПФ (каптоприл, ренітек та ін.) у сполученні із салуретиками та β -блокаторами, але доза препарату повинна бути зменшена з із урахуванням зниження його виділення в міру прогресування ХНН. Необхідний постійний контроль за ШКФ і рівнем азотемії, тому що при перевазі реноваскулярного механізму АГ може різко знижуватися фільтраційний тиск у клубочках і ШКФ.

При неефективності медикаментозної терапії показані екстракорпоральні методи виведення надлишку натрію: ізольована ультрафільтрація, гемодіаліз (ГД), гемофільтрація.

У термінальній стадії ХНН після переведення на програмний ГД лікування об'єм-натрійзалежної АГ полягає в дотриманні адекватного режиму ГД та ультрафільтрації й відповідного водно-сольового режиму в міждіалізний період для підтримки так званої сухої ваги. При необхідності додаткового антигіпертензивного лікування застосовують антагоністи кальцію або симпатолітики. При вираженому гіперкінетичному синдромі, крім лікування анемії та хірургічної корекції артеріовенозної фістули, корисне застосування β -блокаторів у невеликих дозах. У той же час, оскільки фармакокінетика β -блокаторів при ХНН не порушується, а більші їх дози пригнічують секрецію реніну, ці ж препарати використовують і при лікуванні ренінзалежної АГ у сполученні з вазодилаторами і симпатолітиками.

Більш ефективними при АГ, не контрольованій ГД, нерідко виявляються, α -блокатори, антагоністи кальцію та особливо і-АПФ, причому

необхідно враховувати, що каптоприл активно виводиться під час процедури ГД (до 40 % за 4-годинний ГД).

При лікуванні АГ, що *de novo* розвивається у хворих, що перебувають на ГД, перитонеальному діалізі (ПД) і після трансплантації нирки (ТН), важливе виявлення та усунення причин:

- корекція дози медикаментів, що сприяють АГ (еритропоетин, кортикостероїди, сандимун);
- хірургічне лікування стенозу артерії трансплантата;
- резекція паразитоподібних залоз, пухлин тощо.

У фармакотерапії АГ після ТН у першу чергу застосовують антагоністи кальцію й і-АПФ, а до діуретиків ставляться з обережністю, оскільки вони підсилюють порушення ліпідного обміну й можуть сприяти формуванню атеросклерозу, відповідального за ряд ускладнень після ТН.

Вибір антигіпертензивних препаратів повинен ґрунтуватися на чіткому уявленні про механізми розвитку АГ та уточненні провідного механізму в кожному конкретному випадку.

Реноваскулярна гіпертензія

Реноваскулярна гіпертензія обумовлена стенозом ниркової артерії та ішемією нирки. Вона зустрічається в 1–5 % осіб з артеріальною гіпертензією і є найчастішою потенційно курабельною формою артеріальної гіпертензії.

Етіологія

Стеноз ниркової артерії в більшості випадків є наслідком:

- місцевого атеросклерозу;
- фіброремодельної гіперплазії;
- неспецифічного аортоартерітиту.

Реноваскулярна гіпертензія може бути обумовлена:

- тромбозом ниркових артерій або її гілок (при абдомінальній травмі як ускладнення ниркової ангіографії або ангіопластики, при мерехтінні передсердь);
- стисненням ниркової артерії пухлиною (наприклад, надниркової залози) або нирковою кістою;
- перегином артерії при переміщенні нирки;
- аневризмою артерії;

Також вона може бути зв'язана і з деякими вадами розвитку нирки і ниркової артерії.

Атеросклероз ниркових артерій майже в половині випадків двобічний зі звуженням звичайно в проксимальній третині, частіше спостерігається в чоловіків старше 50 років з іншими ознаками атеросклерозу. Атеросклеротичні зміни ниркових артерій можуть бути непропорційні вираженості загального атеросклерозу та інших його (зокрема серцевих) про-

явів, вираженості гіперліпідемії. Фібромускулярна гіперплазія у чверті хворих двобічна із залученням частіше середньої або дистальної третини ниркової артерії та її розгалужень. Неспецифічний аортоартеріт частіше спостерігаються в молодих жінок.

Реноваскулярна гіпертензія виникає при перекритті артерії принаймні наполовину. Можливі стенози ниркової артерії, навіть значні, без гіпертензії. Стенози ниркової артерії, пов'язані з атеросклерозом і фібромускулярною гіперплазією, можуть прогресувати, навіть якщо інтенсивним гіпотензивним лікуванням вдається підтримувати нормальний АТ. Наростання стенозу поступово, протягом місяців і років, може привести до більш важкого або злоякісного перебігу гіпертензії, а також до хронічної ниркової недостатності.

Патогенез

Хоча реноваскулярна гіпертензія обумовлена судинним захворюванням, патогенез суто гіпертонії пов'язаний із патологічними процесами в нирках. Механізм становлення реноваскулярної гіпертензії, дослідження якого було започатковане Гольдблатом в 1934 р., вивчений досить повно. Він обумовлений активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи внаслідок ішемії нирки на стороні ураження. У частини хворих додатково помітна активація симпатичної системи, можливо підвищення судинної реактивності на вазоактивні речовини. Ці фактори можуть бути представлені в різних хворих у різній пропорції. Незважаючи на те, що підвищення АТ поліпшує перфузію нирки та іноді приводить до зниження продукції реніну (або перешкоджає її надмірному підвищенню), артеріосклероз контралатеральної нирки, що виникає внаслідок гіпертензії, сприяє нефросклерозу й стабілізації гіпертензії.

Згодом (звичайно протягом декількох років), ішемізована нирка зменшується, функція її знижується, іноді приєднується хронічний пієло-нефрит. Розвиток ХНН можливий як при двобічному (частіше), так й однобічному стенозі.

Діагностика

Підозра на реноваскулярну гіпертензію виникає в тому випадку, коли з'являється важка артеріальна гіпертензія або гіпертензія, що була раніше, різко прогресує й стає рефрактерною до лікування у чоловіків старше 50 років або у жінок молодше 30 років. Гіпертензія супроводжується неспецифічною симптоматикою, ознаками збільшення лівого шлуночка, змінами очного дна. Підозра стає більш ґрунтовною, якщо, крім того, в ділянці пупка, латеральніше серединної лінії, або над нирками з боку спини вислуховується (краще при положенні хворого лежачи) судинний шум та/або якщо виявляються позаниркові ознаки судинного захворювання, наприклад, асиметрія АТ. Мінливий судинний шум над ділян-

кою нирки виявляється приблизно в половини хворих із реноваскулярною гіпертензією. Ця ознака не є специфічною, вона зрідка зустрічається й у здорових осіб, в осіб з артеріальною гіпертензією іншої природи, при атеросклерозі аорти. Приблизно в 25–30 % хворих, особливо при двобічному стенозі, гіпертензія протікає в злоякісній формі. Можливий розвиток лівошлуночнової недостатності. Характерна погана переносимість (різке зниження функції нирок) інгібіторів АПФ, частіше при двобічному стенозі, що, однак, зникає після успішної транслюмінальної ангіопластики.

Аналізи крові й сечі в перші місяці хвороби звичайно нормальні. У частини хворих можуть бути помітні ознаки вторинного гіперальдостеронізму, зокрема гіпокаліємія, зрідка виявляється невеликий еритроцитоз.

У деяких хворих виявляють протеїнурію, рідко значну, або невелику еритроцитурію або лейкоцитурію та інші ознаки піелонефриту, що приєднався. До моменту встановлення діагнозу в частини хворих, особливо при двосторонньому стенозі, креатинін сироватки перевищує 175 ммоль/л. При підозрі на реноваскулярну гіпертензію хворих треба, по можливості швидко, направляти у стаціонар або діагностичний центр для спеціального обстеження.

Діагноз ставлять головним чином на підставі порівняно більш специфічних інструментальних і лабораторних даних. Не існує однакового підходу до діагностики реноваскулярної гіпертензії. Важливе значення має порівняння розмірів обох нирок, що досягається за допомогою ультразвукового дослідження, екскреторної урографії, сцинтиграфії або комп'ютерної томографії. У типових випадках ішемізована нирка зменшена на 1,5 см і більше. Однак асиметрія розмірів нирок може бути зв'язана й з іншими причинами. Екскреторна урографія зі швидким введенням контрастної речовини й щохвилинними знімками дозволяє додатково виявити запізнювання (на 1 хв і більше) контрастування нирки на ураженій стороні. Ця особливість може бути встановлена й при сцинтиграфії, якщо використовується техніка, що дозволяє оцінити швидкість накопичення ізотопу в кожній нирці. Сцинтиграфія інформативна і при вже наявній нирковій недостатності. Ці неінвазивні методи дозволяють виявити, асиметрію в 75–90 % хворих зі стенозом ниркової артерії. Прийом 25–50 мг каптоприлу за 1 год до дослідження знижує клубочкову фільтрацію постстенотичної нирки, підвищуючи в такий спосіб чутливість методу. Нормальна сцинтиграма після інгібування АПФ дозволяє з великою ймовірністю виключити гемодинамічно значимий стеноз ниркової артерії. Однак треба мати на увазі труднощі трактування при двобічному стенозі й можливість хибнопозитивних результатів у хворих з артеріальною гіпертензією іншого генезу.

Доплерівське ультразвукове дослідження виявляє прискорення кровотоку в місці стенозу (порівняно зі швидкістю кровотоку в черевній аорті) і може бути інформативно для виявлення стенозу ниркової артерії пересадженої нирки, що розташована більш поверхнево.

Деяке діагностичне значення мають виявлення підвищеної активності реніну в периферичній крові й істотне збільшення її під впливом каптоприлу. Це дослідження проводять через 7 днів після скасування гіпотензивного лікування. Тракувати результати треба обережно. Значне підвищення активності реніну в плазмі крові після введення каптоприлу свідчить про ренінзалежну гіпертензію. Необхідно відзначити, що підвищення активності реніну можливо у хворих на злоякісну гіпертензією різної природи, у частини хворих на гломерулонефрит із гіпертонічним синдромом, при наявності ренінсекретуючої пухлини, під час вагітності, а також приблизно в 10–15 % хворих з гіпертонічною хворобою. Підвищення активності реніну в периферичній крові дозволяє виключити первинний гіперальдостеронізм. У багатьох хворих на реноваскулярну гіпертензію активність реніну в периферичній крові нормальна.

Вирішальне значення для встановлення діагнозу мають результати черевної аортографії. Це інвазивне дослідження доцільно проводити головним чином у порядку передопераційного обстеження у хворих, у яких попередні дослідження свідчили на користь стенозу ниркової артерії. Дослідження пов'язане з ризиком (порядку 5–10%) погіршення функції нирок, особливо при вже наявному зниженні функції та при наявності цукрового діабету. Аортографія дозволяє встановити локалізацію й вираженість стенозу, поширеність і характер судинного ураження, стан судин контралатеральної нирки.

На підставі цих даних іноді можна судити й про природу стенозу. Аортографію недоцільно проводити в осіб, які свідомо не є підходящими кандидатами для транслюмінальної ангіопластики або хірургічного лікування.

Для судження щодо прогнозу результатів хірургічного лікування важливо показати, що гіпертензія зв'язана саме з ішемією нирки на ураженій стороні. Це може бути встановлене з відомою (але не абсолютною) надійністю за різницею в активності реніну у венозній крові, що відтікає з кожної нирки, для чого необхідна роздільна катетеризація вен обох нирок. Якщо активність реніну на ураженій стороні в 1,5–2 рази (і більше) вище, є підстави зв'язати гіпертензію з ішемією нирки й передбачити повний або частковий гіпотензивний ефект усунення стенозу. Різниця в активності реніну іноді виявляється й при інших несиметричних або симетричних ураженнях нирок. При двобічному стенозі ця різниця може бути відсутня. Однак і при одnobічному стенозі, і при відсутності різниці в активності

реніну корекція стенозу дозволяє у значної частини хворих знизити або нормалізувати АТ.

Лікування

Проводять черезшкірну балонну дилатацію стенозованої ділянки артерії або виконують значно більш ефективну реконструктивну операцію на артерії. Ці втручання, якщо вони здійснюються не занадто пізно, дозволяють у більшості хворих нормалізувати або знизити АТ або зробити його більш чутливим для медикаментозного лікування, навіть якщо гіпертонія була злоякісною, і запобігти зниженню функції нирок. Тривалого зниження АТ при фіброромускулярній гіперплазії вдається домогтися частіше, ніж при атеросклеротичному стенозі ниркової артерії, що до того ж частіше сполучається зі звичайною гіпертонічною хворобою. Результати операції дещо гірші, операційна летальність вища у хворих старших вікових груп. Надалі, оскільки основна хвороба цим втручанням не усувається, можливі рецидиви стенозу або поява його в новому місці. Тому як до, так і після операції важливо лікувати основне захворювання. У цьому плані більшого ефекту вдається досягти при аортоартеріїті, при якому адекватне протизапальне лікування стримує розвиток хвороби. Після транслумінальної ангіопластики корисно не менш 3 міс для профілактики тромбозу приймати ацетилсаліцилову кислоту в дозі 200 мг/добу. Після аортониркового шунтування проводять тривале (або довічне) лікування антикоагулянтами непрямої дії. Якщо реконструктивна операція технічно неможлива, роблять нефректомію.

Якщ інвазивне лікування визнане непоказаним, то, крім лікування основного захворювання, використовують звичайну гіпотензивну терапію. Вона включає загальні міри й медикаментозне лікування – головним чином β -адреноблокаторами й антагоністами кальцію пролонгованої дії. При цій патології діуретики й інгібітори АПФ не є засобами першого ряду. При двобічному стенозі або стенозі ниркової артерії єдиної нирки інгібітори АПФ протипоказані, оскільки вони знижують тонуус переважно еферентної артеріоли й можуть погіршити функцію ішемізованої нирки внаслідок зменшення градієнту фільтраційного тиску. При однібічному стенозі лікування інгібіторами АПФ також може ускладнитися розвитком ниркової недостатності, хоча й рідше. Діуретики повинні використовуватися з обережністю, оскільки вони збільшують виділення натрію контра-латеральною. ниркою, що ще більш збільшує викид реніну.

Ішемізована нирка особливо чутлива до різких коливань АТ. Будь-яке швидке зниження АТ порівняно легко може погіршити клубочкову фільтрацію та функцію нирки на стороні ураження, що найбільш небезпечно при двобічному стенозі. Тому в процесі лікування важливо особливо ретельно контролювати динаміку АТ, діурез і функцію нирок.

Злоякісна артеріальна гіпертензія

До злоякісної відносять важку артеріальну гіпертензію з набряком зорового нерва або великими ексудатами (часто й з геморагіями) на очному дні, з раннім і швидко наростаючим ураженням нирок, серця, мозку. АТ звичайно непохитно перевищує 220/130 мм рт. ст.

Гемодинаміка характеризується:

– різким підвищенням загального периферичного судинного опору, особливо ниркового;

– зниженням ниркового кровотоку;

– підвищенням фільтраційної фракції.

Характерною морфологічною рисою в більшості хворих є важке ураження артеріол, переважно ниркових – фібриноідний некроз із елементами проліферативного ендартеріїту. Ділянки звуження судин чергуються з ділянками їх паралітичного розширення. Збільшення проникності судинної стінки із плазматичним просочуванням активує механізми згортання. Ураження судин нагадує зміни при ангіопатичній гемолітичній анемії. Все це поряд із мікротромбозами та інфарктами в умовах надмірного підвищення АТ обумовлює виражену місцеву ішемію й ураження органів.

Злоякісна АГ може бути формою гіпертонічної хвороби або (зараз значно частіше) симптоматичної гіпертензії. Гіпертонічна хвороба або симптоматична гіпертензія можуть набувати злоякісних рис у процесі розвитку. Подібна еволюція практично не спостерігається на тлі адекватного гіпотензивного лікування.

Злоякісний характер АГ, можливо, обумовлений присутністю або накладенням додаткового патогенетичного фактора. Можна думати, що виражені зміни судин можуть бути безпосереднім наслідком ушкоджуючої дії на судини будь-якої важкої нелікованої АГ. Результатом є ішемія нирок, стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й, можливо, інших вазоактивних констрикторних гуморальних систем на тлі зниження депресорної функції нирок. *Таким чином, поєднання судинного ушкодження з масивним викидом вазоконстрикторів дозволяє зрозуміти особливу важкість перебігу такої гіпертензії, швидке й важке ушкодження органів.*

У міру вдосконалювання діагностики симптоматичних гіпертоній і розширення доступності гіпотензивного лікування настільки значні судинні ушкодження зустрічаються рідше.

Клінічна картина

Прояви злоякісного гіпертонічного синдрому загалом подібні. Злоякісна АГ можлива в осіб будь-якої статі й віку, але частіше виникає в чоловіків 30–50 років.

Основні прояви:

- анамнез, як правило, нетривалий – 1–2 міс важкої гіпертензії (220/130 мм рт. ст. і більше без нічного зниження), що не піддається звичайному лікуванню, часто вже з ознаками ураження органів-мішеней;
- хворі бліді (результат генералізованого судинного спазму), схильні до втрати маси тіла аж до виснаження;
- минуще зниження зору на одне або обидва ока іноді буває початковою скаргою;
- задишка, серцева астма або набряк легенів, посилення й зсув латерально-верхівкового поштовху, тахікардія, тричленний ритм відповідають перевантаженню й декомпенсації лівого шлуночка;
- олігурія, азотемія, що наростає, анемія відбивають ранній розвиток термінальної ниркової недостатності;
- гіпертонічна енцефалопатія може бути досить яскравою – важкий головний біль, занепокоєння або сонливість, блювання, судоми, ступор, порушення мозкового кровообігу (іноді минущі).

При лабораторному обстеженні виявляється наступне:

- анемія, часто з елементами гемолізу, зі фрагментацією еритроцитів, ретикулоцитозом;
- коагулопатія за типом дисемінованого судинного згортання з розвитком тромбоцитопенії, появою продуктів деградації фібриногену в крові й сечі;
- ШОЕ часто збільшена;
- креатинін крові може бути підвищений;
- у більшості хворих виявляється висока активність реніну крові й підвищений вміст альдостерону;
- гіпонатріємія (і гіповолемія) виникає частіше, ніж при інших гіпертонічних станах, і змушує обережно використовувати діуретики;
- можлива гіпокаліємія (у результаті гіперальдостеронізму), що змінюється в міру наростання ниркової недостатності гіперкаліємією;
- характерні зниження відносної щільності сечі, протеїнурія (рідко значна з розвитком нефротичного синдрому), еритроцитурія, при зниженні АТ протеїнурія може зменшитися.

Подальше обстеження й лікування повинні проводитися в спеціалізованому стаціонарі. Невідкладним діагностичним завданням є диференціювання між злоякісною формою гіпертонічної хвороби (дуже рідкісною) і злоякісним гіпертонічним синдромом (як правило) і уточнення нозологічного діагнозу, оскільки невідкладна терапія, якої ці хворі потребують, частково визначається природою АГ. Попередній анамнез (гіпертонічна хвороба звичайного перебігу, захворювання нирок, деякі васкуліти, особливо вузликівий периаартеріїт, виражений атеросклероз, застосування

контрацептивів жінками та ін.) може мати деяке діагностичне значення. Однак найбільш інформативне та доказове цілеспрямоване лабораторно-інструментальне обстеження.

Лікування

Злоякісна АГ є невідкладним станом, лікування якого варто починати в стаціонарі. Слід вважати початковою метою лікування зниження АТ протягом 2 діб на $\frac{1}{3}$ (діастолічного – до 95–110 мм рт. ст., не нижче) і боротьбу з ускладненнями. Це досягається використанням протягом декількох днів швидкодіючих гіпотензивних засобів, що вводять внутрішньовенно. Подальше зниження АТ повинне проводитися повільно (протягом тижнів) і обережно, щоб уникнути гіперперфузії органів і подальшого погіршення їх функцій. Це лікування орієнтоване на тривалий строк (місяці, роки) і припускає використання гіпотензивних препаратів тривалої дії, прийнятих усередину. Як правило, необхідне обмеження харчової кухонної солі з урахуванням функції нирок і вмісту натрію в крові.

Для початкового лікування зручний нітропрусид натрію, який вводять шляхом тривалої краплинної інфузії зі швидкістю 0,2–8 мкг/кг на 1 хв (краще з використанням інфузомату). Дія починається в межах 1 хв після початку інфузії або після зміни швидкості інфузії й підтримується протягом усього введення. Необхідний постійний й ретельний контроль АТ і швидкості введення препарату. При цих умовах можна під час інфузії підтримувати АТ на бажаному рівні й при мінливому стані хворого. Тривалі інфузії повторюють протягом 3 днів, але описують лікування нітропрусидом і до 6 днів без токсичних ускладнень. Можливо також використання нітрогліцерину внутрішньовенно (5–100 мкг/хв), особливо якщо виражена коронарна й лівошлуночкова недостатність.

Застосовують діазоксид по 50–150 мг внутрішньовенно струминно. Дія починається через 1–5 хв після введення й триває 4–12 год. Можливе повторення введення через 10 хв., якщо ефект недостатній. Загальна доза не повинна перевищувати 600 мг/добу. Оскільки доза не титрується, введення діазоксиду зрідка призводить до надмірного зниження АТ. Діазоксид збільшує скоротливість міокарда, його не можна використати, якщо злоякісна АГ ускладнилася інфарктом міокарда або розширюючою анеризмою аорти.

Еналаприл внутрішньовенно може бути ефективний як при гіпертензії, так і при лівошлуночковій недостатності. Лабеталол – α - і β -адреноблокатор – може бути особливо корисний при вираженій коронарній недостатності. У зв'язку з β -блокуючими властивостями він протипоказаний при бронхіальній астмі, брадіаритміях та у випадку попереднього лікування β -адреноблокаторами. Іноді ефективний верапаміл внутрішньо-

венно (5–10 мг струминно, потім краплинно) зі звичайними для нього обмеженнями. Верапаміл несумісний з лабеталолом й β -адреноблокаторами.

Фуросемід усередину або внутрішньовенно сприяє зниженню АТ, протидіє набряку мозку й серцевій недостатності. Дигоксин може бути корисний додатково при наявності серцевої недостатності (протипоказаний при коронарній недостатності й розшаровуючій аневризмі).

У частини хворих додатковий ефект може бути отриманий при використанні плазмаферезу, гемосорбції. Ультрафільтрація крові може бути корисною в окремих хворих, у яких набряк мозку й серцева недостатність виходять на перший план.

Якщо зазначене інтенсивне лікування проводять протягом 3–4 днів і досягнутий бажаний частковий ефект, піддатливість гіпертензії зростає, то можна зробити спробу перейти на пероральне лікування звичайно з використанням трьох гіпотензивних із препаратів різних груп, підбираючи дози з метою подальшого повільного зниження АТ.

Треба враховувати, що виражена ниркова недостатність обмежує можливість застосування ряду ліків (міноксидил, інгібітори АПФ, гіпотіазид), а виникла гіпонатріємія змушує втримуватися від діуретиків. Варто також мати на увазі особливості використання гіпотензивних препаратів при злоякісному гіпертонічному синдромі різної природи. Симпатолітики типу резерпіну, метилдопи, гуанетидину не повинні застосовуватися, якщо не виключена феохромоцитома (небезпека подальшого підвищення АТ). Інгібітори АПФ не можна використати, якщо злоякісна АГ пов'язана із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки (небезпека провокування або наростання ниркової недостатності). У рідкісних випадках виникнення злоякісної АГ на тлі первинного гіперальдостеронізму до лікування повинен бути включений верошпірон, іноді в більших дозах (до 300–400 мг/добу).

Якщо на перший план виходить ниркова недостатність, то застосування перитонеального діалізу або гемодіалізу в частини хворих допомагає впоратися з високим АТ. При ренінзалежній гіпертензії ці методи можуть виявитися неефективними у відношенні АТ і тоді доречно обговорити питання про двосторонню нефректомію (з переведенням на регулярний гемодіаліз). Індивідуальне рішення щодо цієї в загальному небажаної міри повинне бути ретельно продумано, оскільки при цьому хворий втрачає залишкову функцію власних нирок, виникає потреба в постійному лікуванні еритропоєтином, що, між іншим, сприяє підвищенню АТ, при цьому можливий розвиток інвалідизуючих остеопатій.

Оперативне лікування (наприклад, із приводу феохромоцитом, стенозу ниркової артерії та ін.) на тлі ушкодження органів-мішеней пов'язане з підвищеним ризиком. АТ треба по можливості знизити й стабілізу-

вати перед операцією, а функцію органів поліпшити, наскільки можливо. Гіпотензивні ліки хворий продовжує приймати до дня операції, і тільки діуретик повинен бути відмінний у день хірургічного втручання. У найближчому післяопераційному періоді можливі спалахи АТ, тому гіпотензивне лікування (спочатку внутрішньовенно, потім усередину) має бути продовжене. У цілому, хірургічне лікування приводить до поліпшення перебігу АГ в 55–60 % оперованих, клінічні ознаки злоякісної гіпертензії піддаються частковому зворотному розвитку.

Ефективне гіпотензивне лікування є вирішальним чинником прогнозу при злоякісній АГ. Серед нелікованих хворих 80–90 % гинуть протягом року після встановлення діагнозу, головним чином від уремії. У випадку активного лікування половина хворих переживають 5-літній рубіж, у деяких із них частково усуваються судинні ушкодження й поліпшується функція нирок. Результати краще, якщо адекватне лікування починають до істотного падіння функції нирок. З урахуванням описаних припущень, що стосуються природи злоякісної АГ, можна думати, що основними засобами її профілактики є рання діагностика й негайне адекватне лікування будь-якої артеріальної гіпертензії.

Навчальне видання

**РЕНАЛЬНА
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ**

***Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів***

Упорядники: Лісовий Володимир Миколайович
Андон'єва Ніна Михайлівна
Лісова Ганна Володимирівна
Гуц Олена Анатоліївна
Дубовик Марія Ярославівна
Колупаєв Сергій Михайлович

Відповідальний за випуск Н. М. Андон'єва



Редактор Є. В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 1,8. Зам. № 18-33606.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р

РЕНАЛЬНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

*Методичні вказівки
для студентів та лікарів-інтернів*