

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**Український центр наукової медичної інформації**  
**та патентно-ліцензійної роботи**

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ**  
**РЕНОПАРЕНХІМНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЛІЗІНОПРИЛОМ**

**(методичні рекомендації)**

**Київ - 2007**

## УСТАНОВА-РОЗРОБНИК

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України

### УКЛАДАЧІ:

д.мед.наук, професор	<b>І.П. КАЙДАШЕВ</b>	<b>80532562243</b>
канд.мед.наук	<b>О.А. БОРЗИХ</b>	<b>80532676269</b>
канд.мед.наук, доцент	<b>В.М. ВАСИЛЬЕВ</b>	
канд.мед.наук	<b>О.А. ШЛИКОВА</b>	
	<b>І.А. НЕРУХ</b>	

### РЕЦЕНЗЕНТ:

Головний нефролог МОЗ України, директор Інституту нефрології, д.м.н.,  
професор Колесник М.О.

Голова проблемної комісії за спеціальністю «Нефрологія» МОЗ та АМН  
України д.мед.н. професор Колесник М.О.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи

“УЗГОДЖЕНО”

Директор Департаменту  
розвитку медичної допомоги  
МОЗ України



М.П. Жданова

2007 р.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ  
РЕНОПАРЕНХІМНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЛІЗІНОПРИЛОМ

( методичні рекомендації )

Київ – 2007

## ЗМІСТ

1.	Перелік умовних скорочень.....	4
2.	Вступ.....	5
3.	Класифікація хвороб нирок та ренопаренхімної гіпертонії.....	6
4.	Епідеміологія ренопаренхімної гіпертонії.....	9
5.	Особливості лікування ренопаренхімної гіпертонії за допомогою ІАПФ.....	10
6.	Діагностика РПАГ внаслідок пілонефриту. Визначення генотипу.....	13
7.	Особливості перебігу РПАГ внаслідок пілонефриту та ефективність лізиноприлу в залежності від поліморфізму гена АПФ.....	15
8.	Висновки.....	18
9.	Перелік рєкомендованої літератури.....	19
10.	Алгоритм тактики ведення хворих з РПАГ внаслідок пілонефриту з урахуванням визначення поліморфізму генів.....	20

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент
- АТ – артеріальний тиск
- АТ II – ангіотензин II
- БРА – блокатори рецепторів до АТ II
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ЕГ – есенціальна гіпертензія
- ЗН – захворювання нирок
- ЗНТ - замісна ниркова терапія
- ІАПФ – інгібітори АПФ
- РАС – ренін-ангіотензинова система
- РПАГ – ренопаренхімна АГ
- САТ – систолічний артеріальний тиск
- ТІН – тубулоінтерстиціальний нефрит
- ХНН – хронічна ниркова недостатність
- ХПН – хронічний пілопнефрит
- ХХН – хронічна хвороба нирок
- ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
- D; I – алелі поліморфного гена АПФ
- DD; ID; II – генотипи людей з поліморфним геном АПФ

## ВСТУП

На сьогодні домінує точка зору про необхідність суворого контролю артеріального тиску при хронічних захворюваннях нирок, що відображено в рекомендаціях авторитетних асоціацій кардіологів та нефрологів. Ренопаренхімна гіпертонія є самостійним фактором прогресування захворювань нирок і сприяє прискоренню розвитку ниркової недостатності. Оптимізація ренопротективної та гіпотензивної терапії у хворих на захворювання нирок є важливим ланцюгом сьогодення.

В методичних рекомендаціях з позиції сучасних вимог та досягнень надані відомості про класифікацію захворювань нирок, ренопаренхімну гіпертонію, перебіг та можливості фармакотерапії хвороби з урахуванням генотипу.

Методичні рекомендації адресовані лікарям – нефрологам, кардіологам, терапевтам, сімейним лікарям.

Методичні рекомендації публікуються вперше.

### Класифікація хвороб нирок.

Основою класифікації хвороб нирок є концепція хронічної хвороби нирок - ХХН. ХХН - це наявність ознак ураження нирок або зниження ШКФ тривалістю понад 3-х місяців незалежно від діагнозу, критерії якого подані в табл. 1.

Таблиця 1. Критерії визначення ХХН

Критерії	Визначення
1.	Ураження нирок тривалістю $\geq 3$ місяців, проявами якого є структурні або функціональні порушення органу з/без зниження ШКФ. Ураження маніфестує: -патоморфологічними змінами ниркової тканини, або -змінами у крові або сечі.
2.	ШКФ $< 60$ мл/хв/1,73м <sup>2</sup> , тривалістю $\geq 3$ місяців, при відсутності інших ознак ураження нирок.

Ураження нирок тривалістю  $< 3$  місяців, проявами якого є структурні або функціональні порушення органу з/без зниження ШКФ розцінюють як гострий процес (гострий гломерулонефрит, гострий інтерстиціальний нефрит, гострий пієлонефрит).

Основним показником стадії ХХН є показник ШКФ, який найбільш точно та просто (одне числове значення) відображає функціональний стан нирок. Для визначення ШКФ та її змін, залежно від віку та маси тіла, Cockcroft D.W. та Gault розробили загальновідому математичну формулу підрахунку ШКФ, в основі якої лежить визначення креатиніну сироватки, враховується маса тіла і вік хворого.

$$\text{ШКФ} = \frac{140 - \text{вік (роках)} \times \text{маса тіла (кг)} \times \text{к}}{\text{креатинін крові (мкмоль /л)}};$$

к – коефіцієнт множення; становить 0,85 для жінок, 1 – для чоловіків.

Формула Кокрофта-Голта (CG) складна для широкого застосування, вимагає знання ваги та зросту, не забезпечує бажану точність вимірювання ШКФ. Згідно позиції щодо поліпшення глобальних результатів (KDIGO), формули для визначення ШКФ повинні бути отримані на значних, незалежних контингентах з урахуванням впливу расових та етнічних особливостей, мати незначну похибку та наблизитись до значень ШКФ, отриманих при використанні «золотих стандартів визначення ШКФ».

В 1993 році була отримана та рекомендована для використання формула MDRD:  
 $\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок}).$

Ця формула відповідає більшості вищенаведених критеріїв і рекомендована для використання NKF і KDOQI. Для адаптації до вітчизняної медичної практики можна користуватися формулою з використанням показників креатиніну в мкмоль/л, переводячи їх в мг/дл за допомогою коефіцієнта:  $\text{мкмоль/л} \times 0,0113 = \text{мг/дл}$ .

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін мкмоль/л} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для жінок})$$

У пацієнтів з масою тіла, яка відрізняється від оптимальної, рекомендовано показник ШКФ співвідносити до стандартної поверхні маси тіла, використовуючи відповідну формулу розрахунку площини поверхні тіла (ППТ):  $\text{ППТ} = \text{вага тіла}^{0,425} \times \text{зріст}^{0,725} \times 0,007184/1,73 \text{ м}^2$ .

$$\text{ШКФ}_{(\text{оптимальний})} = \text{ШКФ}_{(\text{мл/хв}/1,73 \text{ м}^2)} \times \text{ППТ}$$

Наводимо клінічний приклад розрахунку ШКФ за допомогою обох формул, з урахуванням ППТ, та визначенням кліренсу ендогенного креатиніну з використанням проби Реберга-Тареева.

Хвора М., вік 36 років, зріст 164 см, вага 62 кг, креатинін крові 164 мкмоль/л, хворіє на ХНН II ст., гломерулонефрит у фазі загострення, РПАГ, вторинну анемію.  $\text{ППТ} = 1,6722/1,73 \text{ м}^2$ . За результатами розрахунку за формулою CG:  $\text{ШКФ} = 33,4 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ ;  $\text{ШКФ}_{(\text{оптимальний})} = 54,7 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ . За формулою MDRD:  $\text{ШКФ} = 32,7 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ ;  $\text{ШКФ}_{(\text{оптимальна})} = 55,88 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ . За результатами проби Реберга-Тареева:  $\text{ШКФ} = 63,7 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ .

Обидві формули є неточними при визначенні значних рівнів ШКФ, а також у пацієнтів з екстремальними розмірами тіла, молодших 18 або старших 70 років, у вагітних, у хворих з порушеним харчуванням або ожирінням, тих, що знаходяться на вегетаріанській дієті, при швидкій зміні функції нирок, за необхідності призначення нефротоксичних ліків, у можливих донорів нирки, при проведенні клінічних досліджень, в яких ШКФ є першочерговим показником. У вищенаведених випадках необхідно визначення кліренсу ендогенного креатиніну або екзогенних маркерів (інуліну, іоталамату ( $^{125}\text{I}$  – міченого), і т.і.). З урахуванням можливих неточностей та спеціальних виключних клінічних ситуацій, наведених вище, та обов'язковим перерахунком на ППТ пацієнта, формули CG та MDRD можуть і повинні бути використані спеціалістами (нефрологами, кардіологами, урологами та ін.) в амбулаторній практиці, в умовах стаціонару (терапевтичні, спеціалізовані відділення за необхідності), можуть бути рекомендовані до використання лікарями сімейної практики. Користування формулами може бути як за допомогою математичних розрахунків, так і з використанням спеціальних калькуляторів та лінійок. У мережі Інтернет доступ до калькулятора ШКФ за формулами CG та MDRD можна отримати за адресою:



Об'єднуючи досягнення міжнародних та вітчизняних спеціалістів, в Україні прийнята класифікація захворювань нирок, узгоджена з класифікацією ХНН згідно наказу МОЗ та АМН України від 30 вересня 2003 року (табл. 2).

**Таблиця 2. Класифікація та характеристика стадій ХНН.**

Стадія	Характеристика факторів	ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Рекомендації
XX I ст.	Ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ	≥90	Діагностика та лікування основного захворювання, зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень
XX II ст.	Ураження нирок з помірним зменшенням ШКФ	60-89	ХНН - I ступеня. Оцінка швидкості прогресування ХНН, діагностика і лікування основного захворювання з урахуванням факторів ренопротекції
XX III ст.	Середній ступінь зниження ШКФ	30-59	ХНН - II ступеня. Діагностика і лікування основного захворювання, ускладнень
XX IV ст.	Значний ступінь зниження ШКФ	15-29	ХНН - III ступеня. Підготовка до ЗНТ
XX V ст.	Ниркова недостатність	<15	ХНН - IV ступеня. ЗНТ

Згідно прийнятої класифікації, після визначення стадії ХНН уточнюємо нозологічну форму захворювання (ХНН I стадія: гломерулонефрит ...).

Кінцевим результатом прогресування хронічних ЗН є формування ХНН. У 2002 році в межах співпраці National Kidney Foundation (NKF, США) експертами був досягнутий консенсус і визначене поняття – хронічне захворювання нирок, критерії якого подані вище. Наведена в таблиці 2 класифікація та класифікація NKF принципово не відрізняються одна від одної, особливо, якщо брати до уваги їх тлумачення. Четвертий ступінь ХНН у класифікації МОЗ та АМН України, відповідає V стадії ниркової недостатності в класифікації NKF, а хворі з відповідними показниками повинні лікуватись методами замісної ниркової терапії (гемодіаліз, перітонсальний діаліз).

Щодо класифікації АГ, відповідна класифікація прийнята в Україні в 1992 році (Наказ МОЗ України № 206 від 30.12.92). З урахуванням рекомендацій ВООЗ та Міжнародної асоціації гіпертонії (1999, 2003), рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004) вона придатна для встановлення стадії та ступеня як ЕГ, так і вторинної артеріальної гіпертонії. Діагноз формується із зазначенням стадії захворювання та характеру уражень органів – мішеней.

## Епідеміологія ренопаренхімної гіпертонії

За останні 10 років кількість пацієнтів з ХХН в США та Західній Європі зростає удвічі. У США в 1998 році загальна кількість таких хворих становила 326 тис., у 2000 – 372 тис., а в 2010 – очікують 650 тис. Поширеність АГ серед хворих на ХХН сягає 60% залежно від нозологічної форми.

Впродовж останніх років спостерігається збільшення поширеності та захворюваності на хвороби нирок на Україні, в Полтавській області, що стосується найбільше бактеріально-обумовлених інфекцій, зокрема хронічного пієлонефриту та вторинних нефропатій – діабетичної, гіпертензивної нефропатії. При порівнянні даних по областях та по Україні відзначаємо більшу поширеність хронічного пієлонефриту в Полтавській області, ніж в країні, значно вищу захворюваність. Так, в 2003 році в Україні зареєстровано 496680 (1309,0 на 100 тис) хворих на ХПН, в 2005 році – 560249 (1475,6 на 100 тис), що на 12,7% більше. В Полтавській області в 2003 році зареєстровано 16430(1276,8) хворих на ХПН, в 2005 році 20081(1573,8), що на 23,3% більше. На підставі літературних даних про відсоток розвитку вторинної гіпертензії у хворих на ХХН, ХПН, можемо приблизно розрахувати, що в Україні 336149 хворих на РПАГ внаслідок тубулоінтерстиціального ураження нирок (ХПН, ТПН), в Полтавській області 12048 хворих відповідно. Відзначимо, що до уваги не беремо хворих на гломерулонефрит, діабетичну нефропатію, та інші захворювання нирок, які також призводять до розвитку РПАГ.

Наказом Президента України від 4 лютого 1999 року № 117/99 затверджено національну Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. Мета програми – зниження захворюваності населення на АГ і її основні ускладнення (ішемічну хворобу серця, судинні ураження мозку), підвищення тривалості і якості життя хворих на серцево-судинні захворювання. Нами проводилось дослідження в межах програми за фрагментом загальнодержавної теми «Артеріальна гіпертонія»: «Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування» (№ДР 0104U05763).

Симптоматична ниркова АГ вважається другою після ЕГ причиною підвищення АГ. Саме ТПН різної етіології, як причина РПАГ, займає особливе місце і є суттєвим популяційним фактором виникнення АГ. За даними літератури частота виникнення РПАГ при пієлонефриті становить від 33 до 63%.

Потребує особливої уваги той факт, що ЗН вражають переважно осіб молодого віку, мають прихований перебіг, потребують активного виявлення, диспансерного спостереження. Поява АГ у хворих на ранніх стадіях ХХН асоціюється з подальшим швидким прогресуванням ураження нирок і розвитком ХНН. Серцево-судинні ускладнення та кардіальна смерть у пацієнтів з ХХН є частішими, ніж розвиток ХНН.

Клінічно РПАГ часто має злоякісний перебіг, для неї характерна добра суб'єктивна переносимість, відсутність кризів, стійке підвищення діастолічного тиску, молодий вік хворих. Особливістю лікування є часте поєднання гіпотензивної терапії і патогенетичної терапії основного захворювання.

## Особливості лікування ренопаренхімної гіпертонії за допомогою ІАПФ.

Відзначається, що найбільш оптимальний рівень АТ при ЗН складає 120/75 мм рт. ст., (при збереженні гарного самопочуття), але у всякому разі не більше, ніж 130/85мм рт ст, адже такі цифри АТ у хворих гарно переносяться, не призводять до збільшення кардіоваскулярної летальності і до зниження клубочкової фільтрації. Препаратами вибору для проведення антигіпертензивної терапії при хронічних ЗН, згідно рекомендацій Американської асоціації кардіологів JNC-VII (2003), є діуретики та ІАПФ або БРА, згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів (2004) -ІАПФ та БРА. Рекомендації Британської асоціації кардіологів BHS-IV (04.2004) беруть за основу щодо вибору антигіпертензивних препаратів вік хворих: - до 55 років препаратами вибору називають ІАПФ та  $\beta$  – блокатори, старше 55 років – антагоністи кальцію або діуретики. Згідно наведених даних ІАПФ визнаються у всьому світі як препарати першого ряду для лікування РПАГ.

ІАПФ зменшують утворення АТ-II в циркулюючій крові та тканинах шляхом припинення утворення АТ-II з ангіотензину - I. ІАПФ, зменшуючи утворення АТ-II, послаблюють не тільки його внутрішньониркові геодинамічні ефекти, але й проліферативні і профібриногенні ефекти цього ефекторного пептида РАС. ІАПФ позитивно впливають на внутрішньониркову геодинаміку, викликають дилатацію як приносящої так і виносящої артеріоли, знижують внутриклубочковий тиск, тим самим зменшують гіперфільтрацію та протеїнурію. Крім того, АПФ каталізує розпад брадікініну, тому при призначенні ІАПФ зростає концентрація останнього, що призводить до вазодилатації, покращення функції ендотелію, активації тромболітичної активності крові. Довготривала терапія ІАПФ зменшує частоту виникнення нових випадків цукрового діабету, є дані про сповільнення прогресування атеросклерозу (дослідження HOPE); показаний позитивний вплив ІАПФ (моєксиприлу) у жінок в постменопаузі.

ІАПФ високоефективні в лікуванні артеріальної гіпертонії (ессенціальної, ренопаренхімної), добре переносяться пацієнтами, не впливають негативно на вуглеводний, ліпідний, пуриновий обмін, не викликають рефлексної тахікардії і ортостатичної гіпотонії. Однак одним з найпоширеніших побічних ефектів є сухий кашель, частота якого за даними літератури коливається від 1% до 30%, набряки, при призначенні препарату необхідно контролювати функцію нирок та рівень калію в крові.

За результатами багаточисленних досліджень доведена доцільність та необхідність використання ІАПФ при захворюваннях нирок. В 2001 році Американська асоціація серця затвердила і оприлюднила принципи використання ІАПФ у хворих з ураженням нирок, серед яких найважливіші:

- інгібітори АПФ покращують нирковий кровообіг і стабілізують рівень гломерулярної фільтрації у більшості пацієнтів;

- терапія ІАПФ показана хворим з діабетичним та недіабетичним ураженням нирок, з протеїнурією більше 1 г на добу;

- на початку терапії у 10-20% хворих може спостерігатися підвищення рівня креатиніну в сироватці, особливо у хворих на серцеву недостатність, яке трактують як наслідок змін ниркової геодинаміки;

- не існує рівня креатиніну крові, при якому терапія ІАПФ була б протипоказана. підвищення рівня креатиніну спостерігається частіше у хворих з вже існуючою ХНН;

- гіперкаліємія є потенційним ускладненням терапії ІАПФ, особливо у хворих на цукровий діабет та ХПН.

Відзначено, що ІАПФ мають ренопротективну дію, яка не залежить від їх антигіпертензивного ефекту, більшою мірою ніж діуретики та  $\beta$  - адреноблокатори, антагоністи кальцію зменшують макро- і мікроальбумінурію, сповільнюють прогресування ниркової дисфункції і покращують виживання хворих на АГ з ураженням нирок.

Згідно рекомендацій Американського нефрологічного товариства (ANKF, 2004) для всіх ступенів ХНН цільовим є тиск 130/80 мм рт ст, ІАПФ або БРА є препаратами, яким віддають перевагу при лікуванні діабетичних або недіабетичних уражень нирок, які супроводжуються протеїнурією; діуретики слід призначати більшості пацієнтів, тож оптимальна комбінація ІАПФ (БРА) + діуретик; пацієнти з ХНН є групою високого ризику щодо розвитку ускладнень фармакотерапії, тому повинні спостерігатися частіше; модифікація стилю життя для зменшення АТ та ризику кардіоваскулярної патології є обов'язковою.

За результатами багатьох досліджень (REIN, AASK, і т.і.) у хворих з ураженням нирок недіабетичного генезу та РПАГ переконливо доведені під впливом ІАПФ (раміприл, еналаприл, лізіноприл; у порівнянні з плацебо або метапрололом, амлодіпіном, нітредіпіном) сповільнення ниркової дисфункції (ХНН), розвитку кінцевих стадій ХНН та смерті, які не залежать від їх антигіпертензивної активності.

За результатами дослідження вітчизняних вчених при порівняльному дослідженні антигіпертензивних препаратів різних груп щодо їх впливу на функцію нирок (еналаприл, фелодіпін, метапролол) відзначено найкращий ефект ІАПФ еналаприлу при призначенні хворим з початковою гіперфільтрацією та зниженою функцією нирок, зі збереженою функцією нирок автори рекомендують призначати будь-які ефективні гіпотензивні препарати.

Серед ІАПФ особливе місце займає лізіноприл – єдиний водорозчинний препарат, який є несульфгідрильним інгібітором АПФ. Після прийому всередину всмоктується 25-29%

речовини, біотрансформація в печінці не є необхідною, що є перевагою у хворих з дисфункцією печінки. Препарат виводиться переважно через нирки. Початок дії через 1-2 години, тривалість дії протягом 24 годин, тому препарат призначають 1 раз на добу. У пацієнтів з дисфункцією нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) відзначено подовження виведення лізиноприлу та кумуляцію препарату.

## **Діагностика РПАГ внаслідок ХПН. Визначення генотипу.**

Особи, в яких вперше виявлено підвищений рівень АТ, направляються на додаткове обстеження. З метою диференціальної діагностики виконуються обстеження:

- визначення АТ на ногах (у осіб до 45 років);
- аускультация серця і судин шлї, ниркових артерій;
- загально клінічний аналіз крові,
- загально клінічний аналіз сечі (не менше 3-х разів);
- аналіз сечі за Нечипоренком,
- біохімічне дослідження крові (рівень креатиніну, калію, натрію, холестерину крові);
- глюкоза крові,
- УЗД нирок;
- електрокардіографія,
- ехокардіоскопія з рахуванням індексу маси лівого шлуночка,
- реоенцефалографія,
- консультації офтальмолога (огляд очного дна), невропатолога.

**За умови підозри на наявність симптоматичної ренопаренхімної АГ призначають:**

- дослідження на мікроальбумінурію;
- добова втрата білка;
- аналіз сечі за Зимницьким,
- бактеріологічне дослідження сечі,
- визначення ШКФ,
- екскреторна урографія, томографія за показаннями,
- біопсія за показаннями.

**Додатковими прогностично важливими параметрами є:**

- Вміст сечової кислоти в сироватці, об'єм талії.

### **Визначення генотипу.**

Роль генетичних факторів в розвитку АГ взагалі та РПАГ на сучасному етапі є важливою. Більшість наукових досліджень присвячено вивченню поліморфізму генів, які впливають на роботу RAS - гена ангіотензиногену, АПФ, гена судинного рецептору до АТ II першого типу. Ген АПФ був знайдений і клонований на 17 хромосомі людини. Його поліморфізм представлений присутністю (I-інсерція) або відсутністю (D – делеція) 287 пар нуклеотидів фрагмента ДНК. Виявлена асоціація поліморфної вставки Alu - повтора (I/D – поліморфізма) в 16 інтроні гена АПФ є рівнем АПФ в плазмі. За результатами досліджень Sayed-Tabatabaei F. A. із співавторами, у осіб з генотипом ID ДАТ, а у осіб з генотипом DD САТ були достовірно вище, ніж в осіб з генотипом II. DD генотип обумовлює вищий рівень АПФ та

більшу його активність в плазмі крові, ніж в осіб з генотипом ID та II. Доведено, що рівень АПФ в крові та тканинах генетично обумовлені. Наявність алелю D асоційовано з більш високим рівнем АТ у чоловіків, відзначено більш швидке зниження функції нирок у осіб з генотипом DD. Наведені дані літератури дозволяють припустити вплив генотипу на рівень АТ та підвищення ризику важких ускладнень і кардіоваскулярних катастроф.

Визначення генотипу АПФ проводиться за наступною методикою: термостабільну ДНК – полімерази Tag отримали від НПО „Біотекс” (Москва), рестриктазу BstDEI-от НПО „Сибензим” (Новосибірск). Олігонуклеотидні праймери синтезовані в НПО „Сітол” (Москва). Геному ДНК із венозної крові обстежуваних виявили за допомогою методу фенол-хлороформної екстракції. Поліморфну ділянку гена АПФ ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), в 50 мкл середовища міститься 67 мМ тріс-НСl, рН 8,8, 16,6 мМ сульфат амонія, 0,01% твін-20, 2 мМ хлорид магнію, 0,2 мМ кожного dNTP, для ампліфікації I та D алелей гену АПФ використовували по 66 нг оптимізованих праймерів: hase3s і hase3as. 2.5 Од ДНК-полімерази Tag, 50 – 100 нг геномної ДНК. Ампліфікацію поліморфної ділянки гену АПФ проводили на амплікаторі „Терцик” (ДНК-Технологія, Росія) по наступній програмі: перший цикл – 94°C /3 хв, 35 циклів – 94°C /30 сек, 56°C /45 сек, 72°C /2 хв, останній цикл – 72°C /7 хв.

Так як алель D в гетерозиготних зразках переважно підсилений, то кожний зразок з генотипом DD піддавали другій незалежній ампліфікації з парою праймерів hase5a і hase5c з ідентичними ПРЛ умовами за виключенням температури отжига – 67°C. Реакція видає 335bp амплікон тільки в присутності I алеля, та не дає продукт гомозигот DD. Ця процедура корекції дозволяє ідентифікувати 4-5% зразків з ID генотипом, що були класифіковані як DD. Продукти розщеплення розділяли за допомогою електрофорезу в 2% агорозному гелі. Агарозний гель фарбували бромистим етідієм.

## **Особливості перебігу РПАГ внаслідок ХПН та ефективність лізиноприлу в залежності від поліморфізму гена АПФ.**

Експертами НКФ, окремо виділені фактори ризику розвитку та прогресування ХХН. Усі фактори поділені на незмінні: вік, стать (чоловіча), раса, вроджене зменшення кількості нефронів, генетичні фактори; та фактори, які потенційно можна модифікувати: активність основного захворювання (за рівнем протеїурії); зменшення кількості функціонуючих нефронів (гіпертрофія, гіперфільтрація, внутрішньогломерулярна гіпертензія); системна артеріальна гіпертензія; гіперактивність симпатичної нервової системи; вживання високобілкової дієти; дисліпопротеїдемія; наявність в нирках солей кальцію, фосфору, уратів; супутні захворювання (інфекції, обструкція сечової системи, ожиріння); вагітність; надмірне вживання анальгетиків, нефротоксичних препаратів та речовин, тіопінопаління.

Слід відзначити, що звичайні фактори ризику ЕГ та серцево-судинних захворювань, такі як ступінь гіпертензії, гіперхолестеринемія, паління, вік прямо не корелюють зі збільшенням приросту кількості пацієнтів з ХХН.

Важливими компонентами терапії РПАГ та ХХН з метою зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і зниження темпів прогресування ураження нирок окрім антигіпертензивної терапії є жорстокий контроль рівня глюкози в крові, вмісту білка в раціоні, призначення ліпідознижуючої та антитромбоцитарної терапії, корекція анемії та дисбалансу електролітів.

РПАГ, що виникла внаслідок ураження нирок, приймає системний характер, підпорядковується всім законам ураження органів – цілей. Створюється хибне коло, яке призводить до прискорення розвитку нефросклерозу, ХНН. Серед органів-цілей, що страждають найбільше при АГ – головний мозок, серце, нирки. Тривалість життя хворих на АГ та його якість залежать в першу чергу від стану органів – цілей, ураження яких можна попередити застосовуючи сучасні антигіпертензивні препарати, які забезпечують добовий контроль АТ, особливо у ранкові часи.

Проблема ефективності ренопротективної та гіпотензивної терапії при захворюваннях нирок недіабетичної етіології у хворих з різними варіантами генотипу АПФ заслуговує особливої уваги. Могіуама Т., із співавторами, виявили достовірний зв'язок алелію D із стійкістю до терапії ІАПФ протеїнуриєю. Не виявлено асоціації між генотипом DD і швидкою або повільною ренопротективною відповіддю на використання ІАПФ. Всупереч наведеним даним є спостереження про наявність більшої чутливості власників алелію D до терапії. Генотип АПФ не впливає на антигіпертензивний ефект селективних бета-блокаторів (атенолол) та антагоністів кальцію (ніфідипін). При дослідженні зв'язку поліморфізму генів АПФ та виникненням сухого кашлю при лікуванні ІАПФ закономірностей не виявлено.



З метою вивчення особливостей клінічного перебігу РПАГ та клінічної ефективності ІАПФ лізиноприлу у хворих на АГ внаслідок ХПН та оцінки антигіпертензивної активності препарату в залежності від поліморфізму гена АПФ нами обстежений 21 чоловік, віком від 25 до 56 років. Діагноз РПАГ встановлювали на підставі загальноприйнятих стандартів діагностики (наявність ХПН за даними анамнезу, медичної документації) та обстеження в умовах терапевтичного відділення стаціонару або амбулаторно. При встановленні діагнозу ХПН користувались класифікацією хвороб нирок згідно наказу МОЗ та АМН України від 30 вересня 2003 року (табл. 2) з урахуванням класифікації ВОЗ 1985 року згідно МКХ 10 перегляду. Критерії ступенів ХНН визначали згідно згаданої вище класифікації. З метою вивчення ступеня ураження органів-цілей хворим основної групи призначали загальноприйняте обстеження (див. вище).

Хворим призначали лізиноприл - ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ - в початковій дозі 5-10 мг, впродовж 2 тижнів проводили титрування дози за необхідності. Хворих оглядали впродовж перших двох тижнів після призначення лікування щодня, потім щомісяця (частіше за показаннями) впродовж 4 місяців. В якості критерію оцінки гіпотензивного ефекту препарату використовували динаміку САТ та ДАТ, додатково оцінювали суб'єктивну і об'єктивну переносимість препарату, усунення суб'єктивних неприємних проявів хвороби (головний біль, головокружіння, втомлюваність, зниження працездатності).

За результатами проведеного клініко-генетичного дослідження генотип ІD виявлений у 43,75% хворих, DD у 31,25%, ІІ у 25% хворих. Алель D присутній у генотипі 75%, алель І у 68,75% хворих на РПАГ внаслідок ХПН. При порівнянні отриманих даних з результатами обстеження здорових осіб відзначено більший відсоток хворих, що мають генотип ІІ та меншу кількість осіб, що мають алель D ( $p < 0,05$ ) серед хворих на РПАГ.

Аналіз клінічного перебігу хвороби в залежності від генотипу показав, що у хворих з генотипом ІD і DD гіпертензія розвинулася в молодшому віці, відмічено вищий рівень САТ у хворих з генотипом ІІ та ДАТ у хворих з генотипом ІІ (базового рівня) та ІD (максимального рівня). При аналізі динаміки АТ у хворих всіх груп спостерігалася позитивна динаміка як САТ так і ДАТ. Через 2 тижня лікування досягнуто найкращого ефекту в групі ІD, через місяць досягнуто цільових рівнів АТ в групі ІD та значної позитивної динаміки в групах DD, меншою мірою ІІ. Через 4 місяця досягнуто цільових рівнів АТ у всіх групах, однак нами відмічено повільнішу відповідь на лікування в групі пацієнтів з генотипом ІІ. Щодо клінічних проявів хвороби, на тлі терапії спостерігалось покращення загального стану, усунення головокружіння, головного білу, болів в серці, серцебиття, слабкості, втомлюваності серед пацієнтів всіх груп.

При порівнянні дози лізиноприлу, якої потребували хворі в процесі лікування, виявилось, що в групі II хворі потребували призначення 5-15 мг препарату (9 мг), в групі ID - 7,5 - 20 мг (10,35), в групі DD – 12,5-20 мг (16,25) відповідно, один хворий з групи ID та 3 хворих з групи DD потребували комбінованої терапії. Призначали додатково торасемід, кандесартан. Помірна чутливість до ІАПФ серед хворих з DD генотипом може бути пояснена вищим рівнем АПФ та більшою його активністю в плазмі крові, ніж в осіб з генотипом ID та II.

Проведене дослідження демонструє високу клінічну ефективність лізиноприлу, який забезпечив досягнення цільового рівня АГ у 85,7% хворих на РПАГ. Важно відзначити задовільну переносимість препарату - впродовж 4 місяців спостереження не відзначено побічних ефектів, в жодному випадку не було відмінено препарат.

Відомо, що у хворих, що страждають на захворювання нирок, АГ є самостійним фактором прогресування захворювання і сприяє прискоренню розвитку ХНН. Серед цієї групи хворих особливо важливою є рання, досимптомна ідентифікація маркерів несприятливого перебігу і прогнозу захворювання. Використання клініко-генетичного підходу до вибору лікувальної тактики та визначення прогнозу у хворих на РПАГ дає можливість максимально скоротити час для вибору виду та дози лікувального препарату, сприяє своєчасному та ефективному проведенню профілактики серцево-судинних та мозкових порушень.

Практичні перспективи використання отриманих результатів дослідження полягають в можливості прогнозування перебігу РПАГ у індивідуума (враховуючи сімейний анамнез, фактори ризику та визначення генотипу), прогнозування перебігу існуючого захворювання, можливість диференційованого підбору терапії та призначення в майбутньому схем лікування, що поєднують традиційні гіпотензивні препарати та генетичні методики.

На підставі проведеного дослідження нами розроблений алгоритм тактики ведення хворих з РПАГ у хворих на ХПН та осіб груп ризику (з обтяженим анамнезом щодо АГ, ЗН) з урахуванням визначення поліморфізму генів.

## Висновки

1. Клініко-генетичне дослідження поліморфізму гена АПФ виявило генотип ІD у 43,75%, DD у 31,25%, ІІ у 25% хворих, алель D присутній у генотипі 75%, алель І у 68,75% хворих на РПАГ у хворих на ХПН.

2. Лізиноприл є ефективним препаратом з дозозалежним антигіпертензивним ефектом при лікуванні РПАГ у хворих на ХПН. Для раціонального призначення терапії лізиноприлом у хворих з РПАГ внаслідок ХПН за наявності і без гіпертонії, особливо у хворих молодого та середнього віку, з обтяженим анамнезом (спадковість по АГ, ЗН) слід визначити поліморфізм гена АПФ.

3. У осіб з генотипом ІD і DD гіпертензія розвивається в молодшому віці, тож у хворих з означеним генотипом необхідно проводити активно профілактичні заходи, модифікацію способу життя.

4. Всі варіанти поліморфізму гена АПФ є чутливими до антигіпертензивного лікування лізиноприлом, найбільш сприятливий профіль зниження АТ та найкращий ефект досягнуто в групі ІD, хворі з генотипом DD мали меншу чутливість до терапії.

5. Лізиноприл - ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ - виявив високу клінічну ефективність в лікуванні РПАГ у хворих на ХПН, цільовий рівень АТ досягнутий у 87,5% хворих. Побічної дії та непереносимості препарату не спостерігалось. Лізиноприл слід призначати в початковій дозі 10 мг у хворих з генотипом ІІ, ІD; в початковій дозі 20 мг у хворих з генотипом DD.

### **Перелік рекомендованої літератури.**

1. Генетический полиморфизм и артериальная гипертензия / Кайдашев И.П., Расин М.С., Борзых О.А., и др. // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С.94-99.
2. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок / Методичні рекомендації.- Київ, 2006.- 40 с.
3. Колесник М., Кулизький М. Визначення та класифікація хронічної хвороби нирок: формування позиції для поліпшення глобальних результатів (переклад та адаптація) / Укр. журнал нефрології та діалізу.-№ 4(12).-2006.-С. 1, 77.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2004.-86с.
5. Сиренко Ю., Радченко Г. Вплив антигіпертензивних препаратів різних груп на функцію нирок у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією / Ліки України.-2005.-№ 7-8.-С. 118-122.
6. Фармакогенетичні аспекти використання лізиноприлу в лікуванні артеріальної гіпертензії при хронічному пієлонефриті / Кайдашев І.П., Борзих О.А., Нерух І.А., та ін. // Український журнал нефрології та діалізу.-№ 1(8).-2006. С.24-28.

# Алгоритм тактики ведення хворих з РПАГ внаслідок пієлонефриту з урахуванням визначення поліморфізму генів

**Виявлення підвищення АТ у хворого**

**Обстеження:**

- визначення АТ на ногах (у осіб до 45 років);
- аускультация серця і судин ший, ширкових артерій;
- загальноклінічний аналіз крові;
- загальноклінічний аналіз сечі (не менше 3-х разів);
- аналіз сечі за Нечипоренком;
- біохімічне дослідження крові (рівень креатиніну, калію, натрію, холестерину), глюкоза крові;
- УЗД нирок;
- електрокардіографія;
- ехокардіоскопія з рахуванням індексу маси лівого шлуночка;
- реоенцефалографія;
- консультації офтальмолога (огляд очного дна), невропатолога.

**Підозра на наявність РПАГ  
наявність ЕГ**

**внаслідок ПН, ТІН**

дослідження на мікроальбумінурію;  
тані.

- добова втрата білка;
- аналіз сечі за Зимницьким;
- бактеріологічне дослідження сечі;
- визначення ШКФ, біопсія нирки за показаннями
- екскреторна урографія, гомографія за показаннями.

діагнозу ЕГ ↓

**Підозра на наявність**

**іншої форми  
симптоматичної гіпертензії**

додакове обстеження згідно наказу МОЗ № 117/99  
сучасних стандартів діагностики

**Підозра на**

Вміст сечової кислоти в сироватці, об'єм

Встановлення ↓

Встановлення діагнозу  
ниркового захворювання ↓

Особи з обтяженням  
анамнезом ↓

Призначення визначення генотипу  
Поліморфізм гена АПФ

II

ID

DD

Лікування основного захворювання  
Модифікація способу життя  
Ренопротективна терапія залежно від ступеня ХХН  
згідно рекомендацій (див. таб 2)

Лізиноприл 10 мг

Лізиноприл 10-15 мг

Лізиноприл 20 мг

Активне спостереження  
для осіб з обтяженою  
спадковістю

Активні профілактичні  
заходи, корекція способу  
життя для осіб з обтяженою  
спадковістю