

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на состояние почечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью



С.И. Чистякова

ГУ «Крымский государственный университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь
КРУ «КТМО «Университетская клиника», Симферополь

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чистякова Світлана Ігорівна
аспірант кафедри внутрішньої медицини

95024, м. Сімферополь,
вул. Підгірна, 27
Тел. (050) 190-86-98
E-mail: Sve-chistyakova@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції
28 січня 2014 р.

Цель исследования — изучение влияния комбинированной антигипертензивной терапии на состояние почечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью (ГБ), имеющих избыточную массу тела.

Материалы и методы. Обследовано 80 больных ГБ II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. I группу составили пациенты, получающие комбинированное антигипертензивное лечение, включающее рамиприл 10 мг/сут и лерканидипин 10 мг/сут. Пациенты II группы получали лечение, включающее алискирен 300 мг/сут и лерканидипин 10 мг/сут. Для оценки эффективности терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) до начала исследования и через 12 нед терапии. Дополнительно проводилось доплерографическое исследование внутривисочечных сосудов для оценки почечного кровотока.

Результаты и обсуждение. У больных ГБ, имеющих избыточную массу тела, лучшая динамика снижения АД наблюдается в группе пациентов, получавших комбинацию алискирена с лерканидипином. К 12-й неделе исследования по данным СМАД среднее АД в I группе пациентов составило 146 (136; 154) мм рт. ст. и 132 (128; 144) мм рт. ст. во II группе соответственно ($p_n = 0,04$); среднее АД в I группе составило 94 (86; 102) мм рт. ст. в I группе и 82 (76; 98) мм рт. ст. во II группе ($p_n = 0,043$).

На фоне приема комбинации алискирена с лерканидипином к 12-й неделе терапии достоверно повысились скоростные показатели кровотока (V_{max} , V_{min}) и уменьшился индекс резистентности. Прием комбинации рамиприла с лерканидипином сопровождался повышением максимальной систолической скорости кровотока, но диастолическая скорость кровотока и индекс резистентности достоверно не изменились.

Выводы. У пациентов с ГБ, имеющих избыточную массу тела, комбинация алискирена и лерканидипина имеет преимущества над комбинацией рамиприла и амлодипина в достижении целевых цифр систолического и диастолического АД ($p_n = 0,04$) к 12-й неделе исследования. На фоне приема комбинации алискирена и лерканидипина отмечается достоверное повышение скоростных показателей почечного кровотока с одновременным снижением индексов резистентности. Таким образом, данная комбинация к 12-й неделе терапии позволяет улучшить почечный кровоток и уменьшить внутривисочечное сосудистое сопротивление. Обе комбинации антигипертензивных препаратов обладают нефропротекторным эффектом и позволяют достоверно снизить уровень микроальбуминурии к 12-й неделе лечения.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, почечная гемодинамика, лечение.

Приоритетность кардиоваскулярной патологии среди причин смертности современного человека объясняет неослабевающий интерес к особенностям развития, профилактики и дифференцированной терапии наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний. Гипертоническая болезнь (ГБ) в указанном аспекте имеет особый статус, так

как рассматривается и в качестве самостоятельного заболевания, и независимого, но потенциально устранимого фактора риска наиболее тяжелых и инвалидизирующих осложнений всех сердечно-сосудистых болезней.

Высокое артериальное давление (АД) всегда ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Особенно велик риск этих осложнений у больных с избыточной массой тела.

Одним из органов-мишеней ГБ являются почки, которые на определенном этапе сами становятся причиной прогрессирования артериальной гипертензии [6].

Адекватная антигипертензивная терапия позволяет предотвратить, а в случае уже имеющейся гипертензивной нефропатии замедлить ее прогрессирование. Для эффективной нефропротекции необходимо достижение целевых значений АД и уменьшение протеинурии [3]. Помимо снижения АД, большое значение для предупреждения нефропатии имеет устранение внутриклубочковой гипертензии. В настоящее время доказано, что поражение почек больше зависит от давления в клубочках, чем от уровня системного АД. Антигипертензивные препараты, уменьшающие внутриклубочковую гипертензию, оказывают более существенное нефропротекторное действие, чем те, которые не влияют на внутрипочечную гемодинамику [4].

Большинству пациентов с ГБ необходима комбинированная терапия антигипертензивными препаратами. Однако влияние комбинированной антигипертензивной терапии на состояние почечной гемодинамики в настоящее время остается малоизученным [1].

Цель исследования — изучить влияние различных комбинаций антигипертензивных препаратов (комбинации алискирена с лерканидипином и рамиприла с лерканидипином) на состояние почечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела.

Материалы и методы

Нами обследовано 80 больных ГБ II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. Средний возраст пациентов равнялся ($41,4 \pm 3,2$) года.

Длительность течения ГБ составляла не более 5 лет. Все обследованные не принимали постоянной антигипертензивной терапии в течение предшествовавших 6 мес или более. В зависимости от получаемого лечения все обследованные пациенты были разделены на две сопоставимые между собой группы. I группу составили пациенты,

получающие комбинированное антигипертензивное лечение, включающее рамиприл 10 мг/сут и лерканидипин 10 мг/сут. Пациенты II группы получали лечение, включающее алискирен 300 мг/сут и лерканидипин 10 мг/сут.

Критериями исключения являлись: клапанные пороки сердца, сложные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (1984), сахарный диабет, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или острого нарушения кровообращения. Во всех случаях исключалась симптоматическая артериальная гипертензия.

Программа обследования включала стандартные и дополнительные методы диагностики больных с артериальной гипертензией, предусмотренные приказом МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006 г.

На протяжении исследования пациенты вели дневник самоконтроля АД. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата CardioTens фирмы Meditech (Венгрия): в дневное время — каждые 15 мин, ночью (с 22.00 до 7.00) — каждые 30 мин. Рассчитывали показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также степень ночного снижения САД и ДАД.

Критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: офисного АД ($< 140/90$ мм рт. ст.); среднесуточного АД ($< 125/80$ мм рт. ст.), среднедневного АД ($< 135/85$ мм рт. ст.), средненочного АД ($< 120/70$ мм рт. ст.) — по данным СМАД.

Контроль эффективности терапии проводился на 2-й неделе исследования, на 4-й неделе и через 12 нед исследования. СМАД проводилось до включения в исследование и через 12 нед на фоне антигипертензивной терапии.

Дополнительно проводилось доплерографическое исследование внутрипочечных сосудов на аппарате Philips HD-7. Внутрипочечный кровоток изучался на уровне магистральной почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях с обеих сторон. При этом исследовалась максимальная систолическая (V_{max}), минимальная диастолическая (V_{min}) скорости кровотока и индекс резистентности (IR). Внутрипочечный кровоток изучался до включения в исследование и через 12 нед на фоне терапии.

Кроме того, проводилось определение микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче методом ИФА и определение расчетной СКФ по формуле СКД EPI.

Таблиця 1. Показатели СМАД через 12 нед терапии (медиана, 25-й, 75-й перцентили)

Показатель	I группа до лечения (n = 40)	I группа через 12 нед лечения (n = 40)	II группа до лечения (n = 40)	II группа через 12 нед лечения (n = 40)
САД дневное	166 (152; 174)	146 (136; 154)*	165 (152; 173)	132 (128; 144)**
ДАД дневное	106 (88; 112)	94 (86; 102)*	107 (88; 114)	82 (76; 98)**
Суточный индекс САД, %	9 (7; 12)	13 (9; 16)*	9 (7; 11)	14 (12; 18)*
Суточный индекс ДАД, %	9 (8; 12)	16 (12; 18)*	9 (7; 13)	15 (12; 17)*

Примечание. * Достоверность с данными до лечения, ** достоверность между группами. Так же в табл. 2.

Таблиця 2. Показатели гемодинамики на уровне сегментарной артерии через 12 нед терапии (медиана, 25-й, 75-й перцентили)

Показатель	I группа до лечения (n = 40)	I группа через 12 нед лечения (n = 40)	II группа до лечения (n = 40)	II группа через 12 нед лечения (n = 40)
V_{max}	34 (32; 36)	42 (40; 46)*	33 (31; 36)	44 (42; 48)*
V_{min}	12 (8; 14)	13 (11; 15)	12 (8; 14)	17 (13; 19)**
IR	0,68 (0,64; 0,7)	0,67 (0,63; 0,7)	0,68 (0,64; 0,7)	0,6 (0,58; 0,62) **

Статистические расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n — количество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), при описании признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных — частоту и долю в процентах). Критерий Крускала—Уоллиса (критерий H) применялся для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При выполнении сравнений уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении СМАД (табл. 1) выявлено, что показатели среднего САД и ДАД в обеих группах пациентов статистически не отличались. Так, среднее САД в I группе пациентов составило 166 (152; 174) мм рт. ст., во II группе — 165 (152; 173) мм рт. ст. ($p_n = 0,7$), среднее ДАД в I группе пациентов составило 106 (88; 112) мм рт. ст., во II группе — 107 (88; 114) мм рт. ст. ($p_n = 0,8$).

На фоне лечения в обеих группах пациентов отмечалась нормализация циркадного ритма АД. Однако лучшая динамика снижения АД у больных ГБ, имеющих избыточную массу тела, наблюдалась в группе пациентов, получавших комбинацию алискирена с лерканидипином.

Так, на 2-й неделе исследования целевого АД достигли 35 % (14 человек) I группы и 40 % (16 человек) II группы ($p_n = 0,3$), к 4-й неделе целевого АД достигли 60 % (24 человека) I группы и 67,5 % (27 человек) II группы ($p_n = 0,13$), к 12-й неделе исследования целевого АД достигли 65 % (26 человек) пациентов I группы и 77,5 % (31 человек) II группы с избыточной массой тела ($p_n = 0,043$).

К 12-й неделе исследования по данным СМАД среднее САД в I группе пациентов составило 146 (136; 154) мм рт. ст. и 132 (128; 144) мм рт. ст. во II группе соответственно ($p_n = 0,04$); среднее ДАД равнялось 94 (86; 102) мм рт. ст. в I группе и 82 (76; 98) мм рт. ст. во II группе ($p_n = 0,043$).

Таким образом, выявлены статистически значимые различия в показателях среднего САД и ДАД между пациентами I и II группы на фоне проводимого лечения к 12-й неделе исследования.

Скоростные и резистивные показатели почечного кровотока по данным доплерографического исследования сосудов почек в обеих группах пациентов статистически достоверно не отличались (табл. 2).

На фоне терапии к 12-й неделе исследования в обеих группах отмечалось сопоставимое повышение максимальной систолической скорости. При этом в I группе пациентов V_{max} к 12-й неделе лечения составила 42 (40; 46) и 44 (42; 48) во II группе соответственно ($p_n = 0,7$). В то же время на фоне терапии во II группе пациентов наблюдалось повышение минимальной диастолической скорости кровотока, а у пациентов I группы на фоне лечения минимальная диастолическая скорость

не змінилась. У пацієнтів II групи к 12-й тижню терапії V_{\min} склала 17 (13; 19), а у пацієнтів I групи V_{\min} рівнялась 12 (8; 14), $p_n = 0,02$. Во II групі на фоні лікування відзначалось достовірне зниження IR, у пацієнтів I групи цього не відзначалось. К 12-й тижню IR у пацієнтів II групи склав 0,6 (0,58; 0,62), у пацієнтів I групи рівнявся 0,67 (0,63; 0,7), $p_n = 0,035$.

Таким образом, нами виявлено, що у хворих ГБ, які мають надмірну масу тіла, комбінація аліскірена і лерканидипіна має більш сприятливе вплив на ниркову гемодинаміку порівняно з комбінацією рамиприла і лерканидипіна, так як прийом данної комбінації к 12-й тижню терапії привів к підвищенню швидкісних показувачів і знизив внутрішньониркове судинне опір, чого не відзначалось на фоні прийому рамиприла з лерканидипіном.

При дослідженні в обох групах виявлені ознаки субклінічного ураження нирок: МАУ виявлена у 12 (30 %) пацієнтів I групи і у 11 (27,5 %) пацієнтів II групи, початкове зниження СКФ (< 90 мл/хв) виявлено у 10 (25 %) пацієнтів I групи і 9 (22,5 %) пацієнтів II групи.

В обох групах пацієнтів на фоні терапії достовірно знизився рівень МАУ ($p_r = 0,005$), к 12-й тижню дослідження МАУ не виявлялась ні у одного з пацієнтів обох груп. При цьому СКФ на фоні лікування достовірно не змінилась ($p_r = 0,7$) в обох групах.

Даним дослідженням показано, що обидві вказані комбінації мають нефропротекторні можливості. Однак на фоні прийому комбінації аліскірена і лерканидипіна у пацієнтів з ГБ, які мають надмірну масу тіла, відзначається краща динаміка зниження АД і більш сприятливе вплив на стан ниркової гемодинаміки.

В патогенезі розвитку гіпертензивної нефропатії значущу роль грає активація ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Результати даного дослідження, можливо, пояснюються тим, що прийом прямого інгібітора ренина (аліскірена) у пацієнтів з надмірною масою тіла забезпечує більш повний блок РААС і стійке зниження ангіотензину II плазми крові в порівнянні з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) [7, 9].

У хворих з надмірною масою тіла відзначається додаткова активація локальної РААС жирової тканини, супроводжується значущим підвищенням ренина і альдостерона у даних пацієнтів. Прийом іАПФ зменшує концентрацію ангіотензину II, який явля-

ється природним інгібітором продукції ренина юкстагломерулярним апаратом нирок, відповідно, прийом даної групи препаратів супроводжується компенсаторним підвищенням ренина плазми, він же, в свою чергу, активує ангіотензин II, і таким чином формується порочний цикл з зниженням антигіпертензивного ефекту. Крім того, при тривалому прийомі іАПФ спостерігається ефект «скользання» альдостерона, що також супроводжується зменшенням антигіпертензивного ефекту [2]. Прямий інгібітор ренина блокує РААС в початковій точці, забезпечує ефективний контроль над АД, нівелює ефекти порушень зворотного зв'язку, спостерігаються при прийомі іАПФ. На фоні прийому аліскірена не відзначається ефекту «скользання» ангіотензину II і альдостерона, що забезпечує тривалу антигіпертензивну ефективність [5, 8].

Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою, які мають надмірну масу тіла, комбінація аліскірена і лерканидипіна має перевагу над комбінацією рамиприла і амлодипіна в досягненні цільових цифр систолічного і діастолічного артеріального тиску ($p_n = 0,04$) к 12-й тижню дослідження.

2. На фоні прийому комбінації аліскірена і лерканидипіна відзначається достовірне підвищення швидкісних показувачів ниркового кровотоку з одночасним зниженням індексів резистентності. Таким чином, дана комбінація к 12-й тижню терапії дозволяє покращити нирковий кровоток і зменшити внутрішньониркове судинне опір.

3. Обидві комбінації антигіпертензивних препаратів мають нефропротекторний ефект і дозволяють достовірно знизити рівень мікроальбумінурії к 12-й тижню лікування.

Перспективи дальніших досліджень. Перспективи дослідження складаються в дальнішому вивченні особливостей ниркової гемодинаміки у хворих гіпертонічною хворобою для ранньої діагностики субклінічного ураження нирок. Враховуючи, що комбінація аліскірена з лерканидипіном має виражений антигіпертензивний ефект, нормалізує циркадний ритм АД, зменшує мікроальбумінурію, покращує показувачі ниркової гемодинаміки по даним доплерографічного дослідження нирок, рекомендовано більш широке застосування даної комбінації у хворих гіпертонічною хворобою, які мають надмірну масу тіла, для ефективного нефропротекції.

Список літератури

1. Насруллаев М.Н., Вагапова Г.Р. Значение ультразвукового метода исследования в оценке почечного кровотока у больных с артериальной гипертензией // Науч. журн. «Фундаментальные исследования».— 2011.— № 9.— С. 104—106.
2. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Место блокаторов РАС в нефропротекторной стратегии при хронической болезни почек // Журн. «Нефрология и диализ».— 2010.— Т. 12, № 1.— С. 15—19.
3. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // Consilium Medicum (Кардиология).— 2011.— № 13.— С. 68—74.
4. Alan Gradman. Strategies for combination therapy in hypertension // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.— 2012.— Vol. 21, N 5.— P. 486—491.
5. Feldman D.L. New insights into the renoprotective actions of the rennin inhibitor aliskiren in experimental renal disease // Hypertension Research.— 2010.— N 33.— P. 279—287.
6. Murea M., Freedman B.I. Essential hypertension and risk nephropathy: a reappraisal // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.— 2010.— N 19.— P. 235—241.
7. Pimenta E., Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensive with multiple risk factors // Therapeutics and Clinical Risk Management.— 2009.— Vol. 5.— P. 459—464.
8. Wiggins K.J., Kelly D.J. Aliskiren: a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors // Kidney International.— 2009.— Vol. 76, N 1.— P. 23—31.

С.І. Чистякова

ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», Сімферополь
КРУ «КТМО «Університетська клініка», Сімферополь

Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан ниркової гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу

Мета дослідження — вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на стан ниркової гемодинаміки у хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ), що мають надлишкову масу тіла.

Матеріали та методи. Обстежено 80 хворих з ГХ II стадії, II ступеня, високого й дуже високого ризику з надлишковою масою тіла. I групу склали пацієнти, які отримували комбіноване антигіпертензивне лікування, що включало раміпріл 10 мг і лерканідипін 10 мг. Пацієнти II групи отримували терапію, в яку входив аліскірен 300 мг і лерканідипін 10 мг. Для оцінки ефективності терапії проводилося добове монітування артеріального тиску (АТ) (ДМАТ) до початку дослідження і через 12 тиж терапії. Додатково проводилося доплерографічне дослідження внутрішньониркових судин для оцінки ниркового кровотока.

Результати та обговорення. У хворих з ГХ, що мають надлишкову масу тіла, краща динаміка зниження АТ спостерігалася в групі пацієнтів, які отримували комбінацію аліскірену з лерканідипіном. Через 12 тиж дослідження за даними ДМАТ середньоденне САД в I групі пацієнтів складало 146 (136; 154) мм рт. ст. і 132 (128; 144) мм рт. ст. в II групі відповідно ($p_n = 0,04$); середньоденне ДАТ дорівнювало 94 (86; 102) мм рт. ст. в I групі і 82 (76; 98) мм рт. ст. в II групі ($p_n = 0,043$).

На тлі прийому комбінації аліскірену з лерканідипіном до 12-го тижня терапії достовірно підвищилися швидкісні показники кровотоку (V_{max} , V_{min}) і зменшився індекс резистентності. Прийом комбінації раміприлу з лерканідипіном супроводжувався підвищенням максимальної систолічної швидкості кровотока, але диастолічна швидкість кровотока та індекс резистентності достовірно не змінилися.

Висновки. У пацієнтів з ГХ, що мають надлишкову масу тіла, комбінація аліскірену й лерканідипіну має переваги над комбінацією раміприлу й амлодипіну в досягненні цільових цифр систолічного й диастолічного АТ ($p_n = 0,04$) до 12-го тижня дослідження. На тлі прийому комбінації аліскірену й лерканідипіну відзначається достовірне підвищення швидкісних показників ниркового кровотока з одночасним зниженням індексів резистентності. Таким чином, ця комбінація дає змогу поліпшити нирковий кровообіг і зменшити внутрішньонирковий судинний опір. Обидві комбінації антигіпертензивних препаратів мають нефропротективний ефект і дозволяють достовірно знизити рівень мікроальбумінурії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ниркова гемодинаміка, лікування.

S.I. Chistyakova

SI «Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky», Simferopol
«University Hospital», Simferopol

Effect of combined antihypertensive therapy on renal hemodynamic parameters in patients with essential hypertension

Objective. To investigate the effect of combined antihypertensive therapy on renal hemodynamic status in patients with essential hypertension (EH) and increased body weight.

Materials and methods. 80 patients with essential hypertension of stage II, II degree, and high and very high risk were included in the study. Patients were randomized into two groups depending on the received treatment. The first group consisted of patients treated with combined therapy including 10 mg of ramipril and 10 mg of lercanidipine. Patients from second group received combination of 300 mg aliskiren and 10 mg lercanidipine. To assess the efficacy of therapy, 24-hours arterial pressure (AP) monitoring was performed at baseline and after 12 weeks of therapy. In addition, dopplerographic investigation of the intra-renal vessels was held to assess the renal circulation.

Results and discussion. Combination of aliskiren and lercanidipine resulted in the better dynamics of AP reduction in patients with EH with excessive body mass. After 12 weeks of the AP 24-hours monitoring showed the mean systolic blood pressure (SBP) was 146 (136; 154) mm Hg in the I group, and 132 (128; 144) mm Hg in the second group,

respectively ($p_{ii} = 0.04$); the mean diastolic BP was 94 (86; 102) mm Hg in the I group, and 82 (76; 98) mm Hg in the II group ($p_{ii} = 0.043$).

The blood flow speed parameters (V_{max} , V_{min}) were significantly increased and resistance index decreased in patients receiving aliskiren with lercanidipine combination by the 12th week of the therapy. Combination of ramipril with lercanidipine was associated with the increased peak systolic flow velocity, but diastolic blood flow velocity and resistance index did not change significantly.

Conclusions. Combination of aliskiren and lercanidipine in hypertensive patients with increased body weight is preferable to a combination of ramipril and amlodipine in achieving the target level of systolic and diastolic blood pressure ($pH = 0.04$) by the 12th week of the study. In patients receiving the combination of aliskiren and lercanidipine these was a significant increase in renal blood flow velocity indices, resistance indices being reduced. Thus, by the 12th week of therapy, this combination can improve renal blood flow and reduce the intrarenal vascular resistance. Both combinations of antihypertensive drugs have nephroprotective effect and significantly lower the level of microalbuminuria by the 12th week of treatment.

Key words: hypertension, renal hemodynamics, treatment.