

## Фармакодинамические эффекты комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией при хронической болезни почек

Н.В.Демихова

Сумский государственный университет, кафедра семейной медицины  
Сумы, Украина

Обследовано 69 больных с артериальной гипертензией II-III степени при хронической болезни почек в возрасте 35-59 лет. Средний возраст составил  $51 \pm 4,9$  года. Длительность заболевания составила в среднем  $8,0 \pm 1,5$  года. С развитием гипертензии уменьшается количество пациентов с нормальным суточным профилем артериального давления (АД) и наблюдается ухудшение показателей суточного мониторинга АД: степени ночного снижения как систолического, так и диастолического давления и величины утреннего подъема систолического АД. Комбинированная терапия лозартаном калия и индапамидом снижала уровни АД в течение суток, что ассоциировалось с тенденцией роста количества пациентов с прогностически благоприятными изменениями суточного профиля АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, лозартан калия, индапамид.

### ВВЕДЕНИЕ

В качестве основных механизмов, способствующих развитию и прогрессированию артериальной гипертензии при хронической болезни почек, рассматривают повышение артериального и центрального венозного давления, снижение перфузии почки, внутрипочечную гипертензию, прооксидантный стресс, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натриурез за счет нарушения в системе натрийуретических пептидов. Важное значение имеет эндотелиальная дисфункция, системная провоспалитель-

ная и нейрогуморальная активация и другие факторы [4, 8, 10]. Доказано взаимное негативное влияние дисфункции почек и сердца, выражающееся в появлении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) и прогрессирующее снижение почечной функции при нарастании хронической сердечной недостаточности, склонность к сосудистым катастрофам. Поражение органов-мишеней при АГ, в том числе сердца и сосудов при АГ, связано с ремоделированием миокарда, эндотелиальной дисфункцией и коррелируют с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД): высокими абсолютными значениями, изменчивостью в течение суток, утренними подъемами и нагрузкой давлением. Использование СМАД позволяет выделить и индивидуализировать изменения суточного профиля АД (СПАД) [2]. Существует необходимость коррекции нарушений СПАД, которые ассоциируются с поражением органов-мишеней, и восстановления нарушенного СПАД при применении отдельных антигипертензивных средств [1, 3].

Рекомендации по лечению АГ предусматривают снижение АД до целевых уровней и использование гибкого режима медикаментозной терапии, которая зависит от исходной величины АД и сопутствующих заболеваний. Целью гипотензивной терапии должны быть как абсолютный уровень АД, так и его нестабильность в течение суток [6, 7]. Лозартан калия как блокатор рецепторов к ангиотензину II, кроме гипотензивного эффекта, обладает также кардиопротекторными свойствами, что объясняет влияние на эндотелиальную дисфункцию: снижение уровня ангиотензина II и повышение продукции оксида азота, улучшение функции эндотелия сосудов [9].

Целью исследования было оценить эффекты комбинированной терапии, а именно влияние лозартана и индапамида у больных с ар-

ТАБЛИЦА 1  
Показатели СМАД (мм рт.ст.)  
при комбинированном лечении  
(Me[Me(н) – Me(в)])

Показатели	АД в течение суток		
	Исходные показатели	Через 8 недель	Δ%, P2-3
САД сут.	161,5 (144,0; 168,0)	120,0* (120,0; 127,0)	-25,7%* <0,0001
САД дневное	165,0 (150,0; 179,0)	126,0 (115,0; 131,0)	-23,6% <0,0001
САД ночное	149,0 (134,0; 150,0)	111,0 (108,0; 123,0)	-25,5% <0,0001
ДАД суточное	95,0 (87,0; 96,0)	69,0 (62,0; 74,0)	-27,4%* <0,0001
ДАД дневное	99,0 (92,0; 106,0)	73,0 (70,0; 78,0)	-26,3%* <0,0001
ДАД ночное	81,0 (77,0; 89,0)	66,0 (52,0; 56,0)	-18,5% <0,0001
ПАД сут.	69,0 (64,0; 73,0)	52,0 (48,5; 56,0)	-24,6% <0,0001
ПАД дневное	68,0 (64,0; 73,0)	52,5 (47,5; 54,0)	-22,8% <0,0001
ПАД ночное	67,0 (62,0; 68,0)	51,5 (46,0; 57,5)	-23,1%* <0,0001
ВСАД сут.	19,0 (16,0; 25,0)	13,0 (12,5; 16,0)	-31,6%* <0,0001
ВСАД дневное	16,5 (15,0; 24,0)	13,0 (11,5; 13,5)	-18,8%* 0,003
ВСАД ночное	13,5	12,0	-11,1%*, <0,05
ВДАД сут.	13,5 (10,0; 18,0)	12,5 (11,5; 13,0)	-7,4% 0,06
ВДАД дневное	12,5 (10,0; 15,0)	10,5 (9,0; 11,5)	-16,0% 0,043
ВДАД ночное	9,0 (8,0; 11,0)	10,0 (9,0; 11,0)	-11,1% <0,05

териальной гипертензией при хронической болезни почек (ХБП) на параметры суточного мониторинга артериального давления: гипотензивный эффект и характер суточного изменения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 69 больных с АГ при ХБП: хронический гломерулонефрит без нарушения азотовыделительной функции почек. АГ II-III степени была установлена у больных. Больные были в возрасте 30-59 лет (средний возраст — 51±4,9 года. Давность заболевания АГ колебалась от 3 до 12 лет, составляя в среднем 8,0±1,5 года. В результате клинико-инструментального обследования у всех больных была подтверждена АГ симптоматического характера. Диа-

гноз АГ был установлен на основании критериев Комитета экспертов ВОЗ до включения в исследование и верифицирован в условиях стационара с применением дополнительных методов исследования [5].

СМАД выполнялось с использованием регистратора АВРМ-04 («Meditech», Венгрия). Регистрация АД днем (6.00 – 24.00) проводилась через 15, ночью (24.00 – 6.00) – через 30 минут. Средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульсового АД (ПАД) рассчитывали за 24 часа, периоды бодрствования (с 6.00 до 24.00) и сна (с 24.00 до 6.00). Индекс времени определялся как процент измерений АД, во время которых величина АД превышала пороговые значения: 140/90 мм рт.ст. для периода бодрствования и 120/80 мм рт.ст. для ночного времени достигал 100%. В качестве показателя вариабельности АД (ВСАД, ВДАД) рассчитывали стандартное отклонение САД и ДАД за 24 ч и отдельно для дневного и ночного времени. Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД, которая определяется как отношение разницы между средними величинами АД в период бодрствования и сна к средним дневным значениям АД, выраженное в процентах. За нормальную СНС АД принимали значение более 10% и менее 20% [1, 2].

Клинико-функциональные исследования проводили во время пребывания пациента в стационаре, в утренние часы на фоне отмены лекарственных препаратов в предшествующие 48 часов. Повторная оценка СМАД проводилась через 8 недель после начала лечения. Систематическую антигипертензивную терапию больные на момент взятия на исследование не получали. Сопутствующая терапия включала нитраты, ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут.) и дезагреганты (курантил 200 мг). С целью гипотензивного лечения после проведения СМАД назначали лозартан калия в дозе 50-100 мг в сутки и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг 1 раз в сутки утром.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) данные приведены в виде медианы 25% и 75% квартилей (Me[Me(н)–Me(в)]). Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий, с непараметрическим распределением – критерий Манна-Уитни. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену.

ТАБЛИЦА 2

## Показатели суточного профиля САД и ДАД при комбинированном лечении

Суточный профиль	Суточный профиль АД			
	Исходные показатели	Через 8 недель	Δ%	P2-3
<b>Суточный профиль САД</b>				
Non-dipper	11 (50,0%)	10 (45,5%)	-4,5%*	P=0,027
Dipper	9 (40,9%)	8 (36,4%)	-4,5%	P=0,002
Night-peaker	2 (9,1%)	4 (18,2%)	+9,1%	P=0,01
Over-dipper	0	0	-	-
<b>Суточный профиль ДАД</b>				
Non-dipper	10 (45,5%)	9 (40,9%)	-4,5%	-
Dipper	8 (36,4%)	10 (45,5%)	+9,1%	P=0,02
Night-peaker	1 (4,5%)	1 (4,5%)	-	-
Over-dipper	3 (13,6%)	2 (9,1%)	-4,5%	P=0,02

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ показателей суточного мониторирования АД при комбинированной терапии представлен в табл. 1 и 2.

Сравнительная оценка влияния комбинированной терапии на показатели суточного мониторирования АД показала, что суточное САД уменьшалось по сравнению с исходным на 25,7% ( $p < 0,0001$ ), из которого дневное — на 23,6% ( $p < 0,0001$ ), ночное — на 25,5% ( $p < 0,0001$ ); диастолическое суточное — на 27,4%, диастолическое дневное — на 26,3%, диастолическое ночное — на 18,5% ( $p = 0,003$ ); пульсовое суточное — на 24,6% ( $p = 0,0006$ ), дневное — на 22,8% ( $p = 0,0004$ ) и ночное — на 23,1% ( $p = 0,003$ ).

О положительной динамике влияния комбинации лозартана калия и индапамида на уровень АД в течение суток свидетельствовало также уменьшение показателя суточного ВСАД и дневного ВДАД на 31,6% и 16,0% соответственно. Эти изменения сопровождались достоверно большими изменениями вариабельности количества больных с суточным профилем систолического АД типа non-dipper на 45,5% dipper до 62,2% и 56%, как для систолического, так и диастолического АД больных.

Таким образом, гипотензивный эффект комбинированной терапии заключается в снижении суточного профиля АД в дневное и ночное время и сопровождается уменьшением вариабельности АД в течение суток. Фармакодинамическое влияние комбинации лозартана калия и индапамида реализуется в перестройке суточного профиля АД за счет увеличения количества больных с реакцией АД типа dipper. Изменения циркадного ритма АД при АГ могут приводить к патологическим гипертензивным

реакциям, которые заканчиваются фатальными событиями, поэтому перспективным направлением лечения АГ является также увеличение количества больных с суточной реакцией типа dipper с целью уменьшения церебральных и сосудистых событий.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с артериальной гипертензией при хронической болезни почек обнаружена высокая лабильность суточного профиля артериального давления с наличием высокой вариабельности, что может быть предиктором возникновения острых сердечно-сосудистых и мозговых катастроф.

2. У больных с артериальной гипертензией при хронической болезни почек отмечено достоверное повышение средних суточных, дневных и ночных величин артериального давления, индекса времени гипертензии, нагрузки давлением, уменьшение степени снижения ночного артериального давления.

3. Применение комбинации лозартана калия и индапамида у больных с артериальной гипертензией при хронической болезни почек нормализует артериальное давление и увеличивает число лиц с нормальным профилем артериального давления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В.Дзяк, Т.В.Колесник, Ю.Н.Погорецкий. — Днепропетровск, 2005. — 200 с.
2. Зелвеян П. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / П.Зелвеян, Е.В.Ощепкова, М.С.Буниатян // Тер. архив. — 2001. — №2. — С. 33-38.

3. Bertram P. Aldosterone blockade in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection / P.Bertram // European Heart Journal. — 2009. — Vol. 30. — P. 387-388.
4. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B.Coll, A.Betriu, M.Martinez-Alonso [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2010. — Vol. 20. — P. 3017-3025.
5. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1101-1187.
6. Gupta M. Prognostic Significance of Systolic Blood Pressure Increases in Men During Exercise Stress Testing / M.Gupta, S.Polena, N.Coplan // Am J. Cardiol. — 2007. — Vol. 100. — P. 1609-1613.
7. Fagard R. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office of blood pressure / R.Fagard, H.Celis // J. Hypertens. — 2004. — Vol. 22. — P. 1663-1666.
8. Ferdinand K.C. African American Heart Failure Trial: Role of Endothelial Dysfunction and Heart Failure / K.C.Ferdinand // Am J Cardiol. — 2007. — Vol. 99 [suppl]. — P. 3D-6D.
9. McCullough P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P.A.McCullough // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2004. — Vol. 13. — P. 591-600.
10. Sarnav M. J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M.J.Sarnav, A.S.Levey, Schoolwerth [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2154-2169.

**Н.В.Деміхова. Фармакодинамічні ефекти комбінованої терапії у хворих на артеріальну гіпертензію при хронічній хворобі нирок. Суми, Україна.**

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, лозартан калію, індапамід.

Обстежено 69 хворих на артеріальну гіпертензію II-III ступеня при хронічній хворобі нирок у віці 35-59 років. Середній вік склав  $51 \pm 4,9$  року. Тривалість захворювання склала в середньому  $8,0 \pm 1,5$  року. З розвитком гіпертензії зменшується кількість пацієнтів з нормальним добовим профілем артеріального тиску (АТ) і спостерігається погіршення показників добового моніторингу АТ: ступеня нічного зниження як систолічного, так і діастолічного тиску і величини ранкового підйому систолічного АТ. Комбінована терапія лозартаном калію та індапамідом знижувала рівні АТ протягом доби, що асоціювалося з тенденцією зростання кількості пацієнтів з прогностично сприятливими змінами добового профілю АТ.

**N.V. Demikhova. Pharmacodynamic effects of combination therapy in hypertensive patients with chronic kidney disease. Sumy, Ukraine.**

**Key words:** hypertension, blood pressure monitoring, losartan, indapamide.

The study involved 69 patients with arterial hypertension II-III degree of chronic kidney disease at the age of 35-59 years. Mean age  $51 \pm 4,9$  years, on average  $8,0 \pm 1,5$  years. With the development of hypertension the number of patients with a normal circadian profile of blood pressure (BP) reduces and the observed deterioration in the daily monitoring of blood pressure: the degree of night-time reduction in both systolic and diastolic blood pressure values and morning rise in systolic blood pressure. Combination therapy with losartan potassium and indapamide reduced blood pressure levels during the day, which was associated with a tendency to increase the number of patients with prognostically favorable changes in circadian BP profile.

Надійшла до редакції 12.09.2012 р.