

© Н.В. Грона, В.В. Коломиец

УДК 616.12-008.331.1-085.225

Н.В. Грона, В.В. Коломиец

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ НЕБИВОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (г. Донецк)

Робота виконана в рамках наукової теми «Клініко-патогенетична характеристика функціонального стану нирок при артеріальній гіпертензії і супутніх захворюваннях» № держреєстрації 0104U010572.

Вступлення. Артеріальну гіпертензію (АГ) именує «тихим убийцею», так як багато страждаючі цим недугом навіть не знають про свою проблему, і особливо про те, наскільки вона контролюється. К великому жаль, довго неконтрольована АГ викликає необоротне пошкодження органів-мишеней, що в результаті призводить до інфаркту міокарда, інсульту, серцевої і ниркової недостаточності. У здорового людини нирки грають ключову роль у підтримці рівня артеріального тиску (АД) в нормальних межах. В свою чергу гіпертензивна нефропатія (ГН) є однією з провідних (за даними United States Renal Data System другою за значимістю після цукрового діабету) причин хронічного захворювання нирок у всьому світі. Серед великої кількості осіб, страждаючих есенціальною гіпертензією (ЕГ), лише у небагатьох гіпертензивне пошкодження нирок проявляється клінічно повністю зрозумілим патогенетичним механізмом [2, 10].

Больні з ГН одні з тих, хто вимагає проведення нирко-замінюючої терапії [3, 5, 9]. Найбільш раннім проявом ураження нирок при АГ є функціональні порушення ниркової гемодинаміки з розвитком клубочкової гіпертензії. Внутрішньоклубочковий тиск визначається вихідним рівнем системного АД, а також співвідношенням тону аферентних і еферентних артерій. У здорових осіб при будь-якому підвищенні інтрагломерулярного тиску адекватна вазодилатація забезпечується завдяки виробленню системних і локальних, ниркових, ендотеліальних релаксуючих факторів, таких як оксид азоту (NO) і простагландину. В умовах АГ в результаті розвивається дисфункція ендотелію, виникає дисбаланс між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами. При цьому збільшується вироблення вазоконстрикторних і зменшується синтез вазорелаксуючих субстанцій [4, 6, 7]. В останні роки основна увага при розробці оптимальних підходів до лікування АГ зосереджена на зниженні АД до цільового рівня і зменшенні ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [1]. При обговоренні питання про органопротективний ефект антигіпертензивної терапії основна увага приділяється діастолічній дисфункції і гіпертрофії міокарда лівого шлунка. Здатність препаратів надавати

нефропротективний вплив розглядається пороздвоє в зв'язі з меншим внеском хронічної ниркової недостаточності в структуру смертності больних АГ. В широку практику лікування АГ ввійшли інгібітори АПФ (іАПФ), володіють більш потужним нефропротекторним ефектом. Однак, ренопротекторні властивості різних антагоністів кальцію, селективних бета-адреноблокаторів, в частині володіють вазодилатуючими властивостями, продовжують обговорюватися незважаючи на те, що в ряду завершених великомасштабних контролюваних досліджень (COMET, MRNOED study, COPERNICUS, Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension, Nephroprotective characteristics of the beta-receptor antagonist Nebivolol in the chronic renal failure) були отримані дані про те, що деякі бета-адреноблокатори можуть наряду з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II і антагоністами кальцію настільки ж ефективно запобігати і уповільнювати ураження нирок у больних АГ [6, 8].

Ціль дослідження: оцінити нефропротекторний ефект високоселективного бета-адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небіволола.

Об'єкт і методи дослідження. Досліджені 35 больних гіпертонічною хворобою (ГБ) II стадії, 15 чоловіків і 20 жінок (середній вік склав 49,7±4,4 роки) з м'якою і помірною АГ. Оцінювали ефективність небіволола (препарат Небілет «BERLIN-CHEMIE»), який больні приймали всередину в добовій дозі 10 мг впродовж 6 місяців в доповнення до еналаприлу (препарат Берліприл «BERLIN-CHEMIE») в дозі 20-40 мг в добу, який вони приймали вже протягом 3 місяців. В групу спостереження не включали пацієнтів з вторинною АГ, нирковою і серцевою недостаточністю, цукровим діабетом. Всі пацієнти проходили обов'язкове дослідження згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008 р.). Проводили добовий моніторинг АД (СМАД) на апараті «Кардіотехніка-4000 АД» («Інкарт», Росія). З допомогою доплерографічного дослідження діаметра ренальних артерій на ультразвуковому апараті «Siemens» (Германія) з фазованим датчиком 3,2 МГц в перерізі на плазмоток оцінювали нирковий кровоток (ПК). Об'ємний (ОПС), аферентний (АФПС) і еферентний судинний опір (ЕФПС) нирок розраховували за формулою D.Gomez. Обчислення проводились автоматично. Швидкість клубочкової фільтрації (СКФ)

определяли по клиренсу эндогенного креатинина. Почечный синтез NO оценивали по суточной экскреции с мочой его стабильных метаболитов – нитритов (ЕНОх) на спектрофотометре «Specord 200 РС» с реактивом Грисса, микроальбуминурию (МАУ) с помощью наборов ORGenTec GmbH (Германия). Результаты обработаны статистически с использованием программ Microsoft Excel и «Biostatistics 4.03» (McGraw Hill, США).

Результаты исследований и их обсуждение.

К концу 6-месячного курса терапии небивололом и эналаприлом был достигнут еще более выраженный гипотензивный эффект - офисный уровень систолического АД (САД) снизился со $147,2 \pm 2,8$ мм рт.ст. до $129,5 \pm 1,6$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) со $100,5 \pm 3,6$ мм рт.ст. до $78,6 \pm 2,2$ мм рт.ст. На фоне комбинированной терапии отметили уменьшение частоты сердечных сокращений на 18,3% по сравнению с началом лечения ($p=0,02$). В процессе терапии небивололом не выявлено каких-либо побочных эффектов, требовавших отмены препарата.

При анализе показателей суточного мониторинга АД выявили достоверное и эффективное снижение (менее 140/90 мм рт.ст.) среднесуточных уровней САД ($-20,7 \pm 3,5$ мм рт.ст.) и ДАД ($-12,5 \pm 3,5$ мм рт.ст.), ($p<0,05$) (табл.). На фоне терапии существенно улучшились индивидуальные суточные профили АД у больных с профилем Non-dipper и Night-peaker. Достоверно снизились показатели, характеризующие «нагрузку давлением» – индексы

времени и площади, как САД, так и ДАД, а также возросла степень ночного снижения (СНС) на $6,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. и уменьшилась величина утреннего подъема (УП) САД на $13,7 \pm 5,6$ мм рт.ст.

На начальных этапах развития ГН интрагломерулярные нарушения гемодинамики, даже на фоне адекватного контроля АД, происходят за счет повышенной общей резистентности почек, что компенсируется у части больных явлениями гиперфльтрации, необходимой для преодоления повышенного внутривенного гидростатического давления и системной гипертензии. Огромное значение в развитии ГН в настоящее время придается ренин-ангиотензиновой системе (РАС), активация которой приводит к повышению системного АД посредством мощной вазоконстрикции, развитию клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы, нарушению проницаемости стенки клубочковых капилляров, контракции мезангиальных клеток, ведущей к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активация факторов роста и др. Еще С. Bernard в 1859 г. показал, что не менее важную роль играет и симпато-адреналовая система (САС). На фоне активации САС происходит нарушение почечной гемодинамики посредством β 1-обусловленной вазоконстрикции, увеличение высвобождения ренина из юкта-гломерулярных клеток, усиление реабсорбции натрия и стимуляция образования ангиотензина II.

Таблица

Влияние терапии небивололом на суточный ритм АД, внутривенную гемодинамику и функцию эндотелия у больных эссенциальной гипертензией (M \pm m)

Показатели	Этап наблюдения		
	До лечения	Эналаприл	Эналаприл + небиволол
САД, мм рт. ст.	160,7 \pm 1,2	140,6 \pm 1,5*	125,2 \pm 1,8**
ДАД, мм рт. ст.	96,1 \pm 1,6	83,1 \pm 1,2*	74,2 \pm 1,1**
СНС САД, мм рт. ст.	9,3 \pm 1,2	12,2 \pm 1,4	18,5 \pm 1,1**
СНС ДАД, мм рт. ст.	9,1 \pm 1,1	11,5 \pm 1,2	18,7 \pm 1,3**
УП САД, мм рт. ст.	60,5 \pm 4,6	45,8 \pm 4,2	20,5 \pm 3,2**
УП ДАД, мм рт. ст.	45,4 \pm 2,4	32,4 \pm 2,4	15,3 \pm 2,1**
ПК, мл/(мин \times 1,73 м ²)	506,2 \pm 27,8	564,7 \pm 21,3	758,4 \pm 25,8**
ОПС, динхсхсм-5	10809 \pm 170	8428 \pm 130*	6391 \pm 147**
ЭфПС, динхсхсм-5	6040 \pm 38	5268 \pm 47	3714 \pm 35**
АфПС, динхсхсм-5	7165 \pm 97	5752 \pm 81*	4677 \pm 84**
МАУ, мг/24 ч	28,6 \pm 3,3	26,2 \pm 2,3	20,3 \pm 1,1**
ЕНОх, мкмоль/24 ч	35,2 \pm 2,9	40,2 \pm 2,1	62,1 \pm 2,6**

Примечание: * – изменения достоверны в сравнении с показателем до лечения ($p<0,05$); ** – изменения достоверны в сравнении с показателем после лечения эналаприлом ($p<0,05$).

Предполагается, что на ранних этапах гиперактивность САС вызывает развитие клубочковой гипертензии, тогда как на поздних стадиях, напротив, уменьшает СКФ и эффективный почечный плазмоток. Намного хуже исследовано значение их физиологических антагонистов, в частности простагландинов, брадикинина и NO. Предполагают, что в условиях АГ его синтез и/или биодоступность значительно уменьшаются. Кроме того, известно, что маркером дисфункции эндотелия почечных сосудов является МАУ [1, 9]. Обращая внимание на выше сказанное, представляется целесообразным рассмотреть эффекты небиволола на почечную гемодинамику, особенно учитывая его способность стимулировать синтез NO.

Как видно из **таблицы**, на фоне дополнительного приема небиволола ПК увеличился на 25,7% ($p < 0,05$) благодаря снижению общего почечного сопротивления на 26,2% не столько за счет уменьшения АФПС на 11,8%, сколько вследствие более выраженного снижения ЭФПС на 43,5% ($p < 0,01$). Терапия эналаприлом и небивололом привела к снижению ($p < 0,05$) доли ЕФПС с 47,8% до 36,7% благодаря в большей степени способности небиволола стимулировать эндотелиальный синтез NO. Отмечается высокая способность небиволола при дополнительном его назначении к эналаприлу корректировать и дисфункцию эндотелия. Отмечали повышение концентрации нитритов в плазме крови на 22,2% ($p < 0,05$). В большей степени (на 34,8%), чем системный синтез NO, увеличилась ($p < 0,01$) почечная экскреция нитритов. Снизилась частота регистрации дисфункции эндотелия.

Благодаря дополнительному стимулирующему эффекту небиволола на внутривисочечный синтез NO у обследованных снижалось внутри-гломерулярное гидростатическое давление, следствием

чего было уменьшение ($p = 0,04$) МАУ на 22,5%. Показатель суточной экскреции альбуминов у всех больных в конце наблюдения не превышал 30 мг/24 ч. Известно, что иАПФ эффективно снижают выраженность МАУ вследствие подавления влияния ангиотензина II на эфферентные артериолы, снижения внутривисочечного давления и гиперфльтрации. Однако, существуют данные, что небиволол также уменьшает экскрецию альбуминов с мочой, и его нефропротекторное действие у больных с ГН и сахарным диабетом столь же выражено, как и действие иАПФ, которые считаются препаратами выбора для этих больных. Этот феномен отмечался благодаря уменьшению сопротивления эфферентных сосудов вследствие дополнительной независимой системной вазодилатации, что обусловило падение гидростатического давления в клубочках и, как следствие этого, снижается проницаемость базальной мембраны для альбуминов. Кроме этого степень протеинурии уменьшается благодаря дополнительному высвобождению локального NO из эндотелия почечных сосудов.

Выводы. Небиволол обладает достаточным гипотензивным эффектом, что способствует адекватному контролю системной АГ и обеспечивает патогенетически обусловленное нефропротекторное действие благодаря коррекции почечной гемодинамики за счет стимуляции сниженного почечного эндотелиального синтеза NO.

Перспективы дальнейших исследований. Длительные наблюдения за больными эссенциальной гипертензией, получающими небиволол, позволят оценить возможности предупреждения развития у них почечной недостаточности и тем самым продления жизни и улучшения её качества у таких пациентов.

Список литературы

1. Мухин Н.А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.А. Мухин, Г.П. Арутюнов, В.В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009, №1. – С. 5-10.
2. Barri Y.M. Hypertension and kidney disease: a deadly connection / Barri Y.M. // Curr. Hypertens. Rep. – 2008, Vol. 10(1). – P. 39-45.
3. Florcza E. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension / E. Florcza, P. Hoffman et al. // Blood Pressure. – 2009, Vol. 18(1-2). – P. 55-61.
4. Gamboa A. Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans hypertension / A. Gamboa, J. Jordan et al. // Hypertension. – 2007, Vol.49. – P. 170-177.
5. Hill G.S. Hypertensive nephrosclerosis / Hill G.S. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008, Vol. 17(3). – P. 266-270.
6. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequel and therapeutic options / [Kao M.P.C., Ang D.S.C., Pall A., Struthers A.D.] // Journal of Human Hypertension. – 2010, Vol. 24. – P. 1-8.
7. Palm F. Nitric oxide and kidney oxygenation / Palm F., Teerlink T., Hansell P. // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2009, Vol. 18(1). – P. 68-73.
8. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension / [Raff U., Schmidt B.M., Schwab J. et al.] // J. Hypertens. – 2010, Vol. 4(12). – P. 3677-3686.
9. Takechi S. Excretions of urinary albumin and various proteins increase in hypertension / Takechi S., Fujimoto T. // Blood Pressure. – 2008, Vol. 17(5-6). – P. 270-273.
10. Welker P. Increased mast cell number in human hypertensive nephropathy / Welker P., Krdmer S., Groneberg D.A. // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2008, Vol. 295. – P. 1103-1109.

УДК 616.12-008.331.1-085.225

НЕФРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФФЕКТ НЕБИВОЛОЛА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ Грона Н.В., Коломиец В.В.

Резюме. Дополнительное назначение небиволола 35 больным эссенциальной гипертензией в течение 6 месяцев в суточной дозе 10 мг улучшало суточный ритм артериального давления, почечную гемодинамику и уменьшало микроальбуминурию. Улучшение почечной гемодинамики включало увеличение почечного кровотока на 25,7% ($p < 0,05$) и уменьшение общего сосудистого почечного сопротивления с 8428 ± 130 до 6391 ± 147 динхсхсм-5 ($p < 0,05$) преимущественно вследствие снижения как афферентного, так и высокого эфферентного почечного сопротивления с 5268 ± 47 до 3714 ± 35 динхсхсм-5 ($p < 0,05$). Терапия небивололом снизила эфферентное почечное сопротивление и микроальбуминурию путем стимуляции почечного эндотелиального синтеза оксида азота.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, небиволол, почечная гемодинамика, микроальбуминурия, оксид азота.

УДК 616.12-008.331.1-085.225

НЕФРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ НЕБИВОЛОЛУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ Грона Н.В., Коломиець В.В.

Резюме. Додаткове призначення небівололу 35 хворим на есенціальну гіпертензію протягом 6 місяців в добовій дозі 10 мг поліпшувало добовий ритм артеріального тиску, ниркову гемодинаміку і зменшувало мікроальбумінурію. Поліпшення ниркової гемодинаміки включало збільшення ниркового кровотоку на 25,7% ($p < 0,05$) та зменшення загального судинного ниркового опору з 8428 ± 130 до 6391 ± 147 динхсхсм-5 ($p < 0,05$) переважно внаслідок зниження як аферентного, так і високого еферентного ниркового опору з 5268 ± 47 до 3714 ± 35 динхсхсм-5 ($p < 0,05$). Терапія небівололом привела до зниження еферентного ниркового опору і мікроальбумінурії шляхом стимуляції ниркового ендотеліального синтезу оксиду азоту.

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, небіволол, ниркова гемодинаміка, мікроальбумінурія, оксид азоту.

UDC 616.12-008.331.1-085.225

Nephroprotective Effect Of Nebivolol In The Patients With Essential Hypertension Grona N.V., Kolomiyets V.V.

Summary. Additional 6 months prescription of nebivolol 10 mg/daily for 35 hypertensive patients improved a daily rhythm of blood pressure, the renal hemodynamics, and lowered the microalbuminuria. The improvement of renal hemodynamics included the increase of renal blood flow by 25,7% ($p < 0,05$), and the decrease of general renal resistance from 8428 ± 133 to 6391 ± 147 $\text{din} \times \text{sec} \times \text{sm}^{-5}$ ($p < 0,05$) due to decrease of high afferent and mainly efferent renal resistance from 5268 ± 47 to 3714 ± 35 $\text{din} \times \text{sec} \times \text{sm}^{-5}$ ($p < 0,05$). Therapy with nebivolol reduced the efferent renal resistance and the microalbuminuria by stimulation of renal endothelial nitric oxide synthesis.

Key words: essential hypertension, nebivolol, renal hemodynamics, microalbuminuria, nitric oxide.

Стаття надійшла 9.06.2011 р.