

УДК 616.611-002/.12-008-08-071

**КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****¹Бабкин А.П., ¹Романова М.М., ²Головко Т.В., ¹Зуйкова А.А.***¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж,
e-mail: mmromanova@mail.ru**²БУЗ ВО ВГКП №4, Россия, Воронеж*

Ведущими факторами в патогенезе при заболеваниях почек являются: нарушение водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды), что обусловлено дисфункцией противоточно-множительной системы почечных канальцев и снижением фильтрационной способности почек; активация прессорных гормональных систем (ренин-ангиотензиновой, симпатoadrenalовой); угнетение депрессорных гормональных систем (почечных простагландинов, калликреин-кининовой системы и гормона эндотелия-оксида азота). В статье рассматриваются результаты научной работы исследования по проведению, оценке и анализу сравнительной эффективности разных режимов комбинированной антигипертензивной терапии у больных хроническим гломерулонефритом и вторичной артериальной гипертензией, а также анализу динамики функционального состояния почек у больных хроническим гломерулонефритом. В ходе исследования установлено, что нолипрел А форте и комбинация валсартана и индапамида обладают сопоставимым антигипертензивным эффектом, однако, нолипрел А форте оказал более выраженное, чем комбинация валсартана и индапамида положительное влияние на функциональное состояние почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит, антигипертензивные препараты, фильтрационная способность почек, суточное мониторирование артериального давления

**COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC
GLOMERULONEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSIA****¹Babkin A.P., ¹Romanova M.M., ²Golovko T.V., ¹Zuykova A.A.***¹Voronezh State Medical University,**²VGKP №4, Voronezh, Russia*

The leading factors in the pathogenesis of kidney diseases include disorders of fluid and electrolyte balance (sodium retention and water), due to dysfunction of the countercurrent-multiplier system of the renal tubules and decrease in filtration capacity of the kidneys; hormonal activation of Pressor systems (renin-angiotensin, sympathoadrenal); inhibition of depressor hormonal systems (renal prostaglandins, kallikrein-kinin system and of the hormone endothelium - nitric oxide). The article discusses the scientific results of the study in conducting, evaluating and naliz comparative effectiveness of different modes of combined antihypertensive therapy in patients with chronic glomerulonephritis and secondary arterial hypertension, as well as the analysis of the dynamics of the functional state of kidneys in patients with chronic glomerulonephritis. The study found that noliprel and Forte and the combination of valsartan and indapamide have a comparable antihypertensive effect, however, noliprel and Forte had more pronounced than the combination of valsartan and indapamide positive influence on the functional state of the kidneys.

Key words: arterial hypertension, chronic glomerulonephritis, antihypertensive drugs, the filtration ability of the kidneys, daily monitoring of blood pressure

В современных условиях среди всех причин общей заболеваемости, инвалидности, уровня смертности среди населения на первом месте во всем мире, и в нашей стране - хронические неинфекционные заболевания. В то же время известны и факторы риска, и меры профилактики. Однако, их доля в общей структуре заболеваемости не уменьшается: это сердечно-сосудистые, онкологические, эндокринологические и другие заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания согласно статистическим данным по распространенности среди населения и смертности занимают ведущее место среди хронических неинфекционных заболеваний. В практическом здравоохранении страны ведется работа по выявлению и коррекции факторов риска, оптимизация

мер профилактики [4, 5]. Однако, ежегодно сердечно-сосудистые заболевания уносят жизни миллионов людей во всём мире, и показатели смертности от этих заболеваний в России выше, чем в развитых странах.

Часто встречаемое в клинической практике сочетание патологии почек и артериальной гипертензии, а также совершенствование, оптимизация и повышение эффективности лечебно-профилактических мероприятий у таких пациентов – актуальная проблема медицинской науки и практического здравоохранения. Встречаемость артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почечных клубочков - первичных и вторичных гломерулопатиях: первичных гломерулонефритах, диабетической нефропатии и при тубулоинтерстициальных пора-

жениях колеблется, по данным разных авторов в пределах 30-85% [1, 8, 9].

В настоящее время к факторам, играющим ведущую роль в патогенезе при заболеваниях почек большинство исследователей относят: нарушение водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды), что обусловлено дисфункцией противоточно-множительной системы почечных канальцев и снижением фильтрационной способности почек; активация прессорных гормональных систем (ренин-ангиотензиновой, симпатoadреналовой); угнетение депрессорных гормональных систем (почечных простагландинов, калликреин-кининовой системы и гормона эндотелия-оксида азота) [11, 12]. Согласно современным представлениям при проведении комплекса лечебных мероприятий для эффективной терапии, а также вторичной и третичной профилактики необходимо воздействие на все патогенетические компоненты, что возможно только при комбинировании препаратов нескольких классов [2, 3, 6, 7, 10], однако дальнейшее изучение и сравнительный анализ эффективности разных антигипертензивных фармакологических препаратов для оптимизации их рационального выбора у больных с сочетанной соматической патологией представляется актуальным.

Цель исследования

Оценить сравнительную эффективность комбинированной антигипертензивной терапии и динамику функционального состояния почек у больных хроническим гломерулонефритом.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось и обследовано 36 пациентов, страдающих хроническим гломерулонефритом в сочетании с артериальной гипертонией. Средний возраст пациентов составил $49,0 \pm 0,9$ лет. Длительность хронического гломерулонефрита $7,0 \pm 0,7$ лет. Диагноз хронического гломерулонефрита верифицирован биопсией почек - у 27 человек (75%) был выявлен мезангиопролиферативный вариант, у 9 человек (25%) - мезангиокапиллярный. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (по 18 человек в каждой), сопоставимые по возрасту, полу, длительности заболевания. Пациенты первой группы в течение 2 месяцев получали фиксированную комбинацию 2-х лекарственных средств - периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг (Нолипрел А Форте, ® Servier), пациенты второй группы - свободную комбинацию валсартана (Promomed) 160 мг и индапамида 1,5 мг (Stada CIS). Все исследования проводили дважды - до и через 8 недель антигипертензивной терапии.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием системы АВРМ 04 фирмы MEDITECH Венгрия. Функциональное состояние почек оценивалось по клиренсу креатинина - проба Реберга-Тареева и формула Кокрофта-Гаулта и по скорости клубочковой фильтрации формула MDRD. В лабораторные исследования входило определение липидного спектра крови, показателей углеводного (глюкоза), пуринового обмена (мочевая кислота), свертывающей системы крови (фибриноген), креатинина в сыворотке крови.

Исследования проводились в соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования и подписали письменно оформленное согласие на участие. Локальный этический комитет одобрил протокол исследования. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программ «Microsoft Excel» 5.0 и «Statistica» 6.0 for Windows с применением пара- и непараметрических критериев. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным или меньше 0,05: * - $p \leq 0,05$. При обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ. Для количественных признаков данные представлялись в виде: числа наблюдений (n), среднего значения признака (M), среднего квадратичного отклонения (s) ошибки средней величины (m). Сравнение групп проводилось с использованием критерия Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным, терапия нолипрелом в течение 8- недель привела к снижению среднесуточных САД с $164,4 \pm 3,1$ мм рт. ст. до $136,0 \pm 2,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$ и ДАД с $99,2 \pm 2,4$ мм рт. ст. до $81,4 \pm 2,1$ мм рт. ст., $p < 0,001$ (табл. 1).

Согласно полученным данным, целевой уровень офисного САД достигнут у 12 (63%) больных. «Нагрузка давлением» САД по индексу времени уменьшилась на $50,4 \pm 7,5\%$, и на $46,7 \pm 9,1\%$ - ДАД.

При лечении свободной комбинацией валсартана 160 мг и индапамида 1,5 мг целевого значения АД достигли 9 (50 %) больных. Показатели СМАД изменились следующим образом: САД_{ср} уменьшилось с $161,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $145,9 \pm 2,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$, ДАД ср.- с $101,3 \pm 1,0$ мм рт. ст. до $87,5 \pm 1,4$ мм рт. ст., $p < 0,01$.

Таблица 1

Показатели СМАД у больных с сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией при лечении нолипрелом и комбинацией валсартана и индапамида

Показатели	Нолипрел		Валсартан +индапамид	
	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После 8 недель лечения (M±m)
САД ср., мм рт. ст.	152,5±1,5	128,4 ±0,9**	153,2±1,5	133,7 ±0,9**
ДАД ср., мм рт. ст.	88,9±1,9	75,4±0,8*	89,1±1,9	77,9± 0,6*

*p<0,01, ** p<0,001 - достоверность различий показателей в группах до и после лечения

Таблица 2

Динамика показателей функционального состояния почек при комбинированном антигипертензивном лечении

Показатели	Нолипрел (M±m)		Валсартан+индипамид (M±m)	
	До лечения	После 8 недель лечения	До лечения	После 8 недель лечения
Креатинин сыворотки крови мкмоль/л	101,2±2,7	93,8±2,4 *	105,4±1,6	98,6±1,1*
Клиренс креатинина (проба Реберга-Тареева) мл/мин	80,5±3,6	98,2±4,8 *	76,8±4,2	90,9±5,4
Клиренс креатинина (формула Кокрофта-Гаулта) мл/мин	73,8±2,8	80,5±2,9 *	76,3±3,7	80,1±4,2
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) мл/мин/1,73	54,9±1,8	60,4±2,1 *	52,7±0,8	56,0±1,7
Минутный диурез, л	1,7±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1	1,6±0,1

*p <0,05, ** p<0,01 - достоверность различий показателей в группах до и после лечения

Следует отметить, что лечение нолипрелом оказало позитивное влияние на циркадный профиль АД - произошло увеличение числа «дипперов» в первую очередь за счет снижения числа «найт-пикеров». В то же время согласно статистической обработке результатов при лечении комбинацией валсартана и индапамида изменения суточного профиля были менее выраженными.

При статистической обработке с последующим анализом полученных данных отмечено значительное улучшение фильтрационной способности почек: клиренс креатинина по пробе Реберга-Тареева повысился на 18,3±1,6 мл/мин, по формуле Кокрофта-Гаулта- на 6,7±0,36мл/мин, скорость клубочковой фильтрации (MDRD) увеличилась на 5,5±0,16 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о существенном улучшении функционального состояния почек (табл. 2).

Следует отметить, что согласно полученным данным, при лечении валсартаном и индапамидом изменения фильтрационной способности почек у больных 2-й группы были менее выраженными.

Выводы. Таким образом, результаты исследования позволяют сделать заключение о том, что нолипрел А форте и комбинация валсартана и индапамида обладают сопоставимым антигипертензивным эффектом. Кроме этого следует подчеркнуть, что Нолипрел А форте оказал более выраженное, чем комбинация валсартана и индапамида положительное влияние на функциональное состояние почек.

Таким образом, полученные научные и практические результаты работы диктуют необходимость дальнейших исследований, их следует учитывать при разработке лечебно-диагностических мероприятий.

Список литературы

1. Мухин Н.А Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А Мухин [и др.] // Тер архив. – 2008. – № 6. – С. 39–46.
2. Разработка интегрального показателя тяжести течения артериальной гипертонии /Н.А. Воробьева [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах.- 2009. -Т. 8.- № 4.- С. 901-904.
3. Рапопорт С.И., Романова М.М., Бабкин А.П. Суточный ритм приема пищи и вкусовая чувствительность у больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением.// Клиническая медицина. – 2013. - Т.91, № 9. - С. 40 - 45.
4. Романова М.М., Алексенко А.С., Музалькова Т.И. Оценка возможностей модификации факторов риска развития неинфекционных заболеваний в центре здоровья.// Профилактическая медицина. 2012. - Т. 15. № 2. - С. 122.
5. Романова М.М., Алексенко А.С. Особенности оптимизации организации школ здоровья в центре здоровья.// Вопросы диетологии. 2011. - Т. 1. № 3. - С. 6-7.
6. Романова М.М., Бабкин А.П. Анализ эффективности комплексной терапии больных с синдромом диспепсии в сочетании с ожирением.// Лечащий врач. - 2013, № 7. - С.108-111.
7. Романова М.М., Бабкин А.П. Возможности оптимизации исследования вкусовой чувствительности в практическом здравоохранении клинической практике.// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.-2012, № 47.- С.29-32.
8. Смирнов А.В. Современные подходы к замедлению прогрессирования болезни почек / А. В. Смирнов // Нефрология. - 2003. - Т.8.- №3. - С.89-99.
9. Чихладзе Н.М. Симптоматические артериальные гипертонии: диагностика и лечение. Ч. 2. Артериальная гипертония при хроническом заболевании почек/ Н. М. Чихладзе, И. Е. Чазова // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов.- 2006.-Т. 1.- № 2.-С.24-28
10. Чазова И.Е. Место блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа в современной терапии артериальной гипертонии/И. Е. Чазова // CONSILIUM medicum.- 2008.-Т. 10.- № 11.- С.11-14
11. Mac Gregor G. Salt: blood pressure the kidney and other harmful effects /G. Mac Gregor // Nephrol. Dial. Transplant.– 2008. – Vol.13. – P. 2471 – 2479/
12. Use of blood pressure salt sensitivity determination to optimize anti-hypertensive therapy in patients with complicated arterial hypertension/ A.P.Babkin [et al.]// European Heart Journa.-2015.- Vol.36 (Abstract Supplement).- P. 1985